

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

На правах рукописи

КУРБАКО Александр Васильевич

**АНАЛИЗ СИНХРОНИЗАЦИИ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ
РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ**

1.5.2 – Биофизика

1.3.4 – Радиофизика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научные руководители:

доктор физико-математических наук,
профессор **Карavaев Анатолий Сергеевич**

доктор физико-математических наук,
профессор РАН **Прохоров Михаил Дмитриевич**

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. МЕТОД ГЕНЕРАЦИИ РАЗНОСТИ МГНОВЕННЫХ ФАЗ СИГНАЛОВ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАММЫ И ФОТОПЛЕТИЗМОГРАММЫ В LF-ДИАПАЗОНЕ	21
1.1 Введение.....	21
1.2 Экспериментальные данные	23
1.3 Методы нелинейного анализа	23
1.3.1 Модель разности мгновенных фаз	23
1.3.3 Моделирование сигналов ФПГ и ЭКГ	29
1.3.4 Метод диагностики синхронизации контуров вегетативной регуляции ССС	33
1.3.5 Средняя фазовая когерентность.....	33
1.4 Определение оптимальных параметров и тестирование метода диагностики фазовой синхронизации	34
1.5 Выводы по первой главе	40
ГЛАВА 2. МЕТОД ДИАГНОСТИКИ УЧАСТКОВ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ	41
2.1 Введение.....	41
2.2 Экспериментальные данные	42
2.3 Методы диагностики участков фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения.....	47
2.3.1 Известный метод диагностики синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения.....	47
2.3.2 Метод диагностики синхронизации в реальном времени.....	48
2.3.3 Модификация метода диагностики синхронизации в реальном времени.....	50
2.4 Сопоставление чувствительности и специфичности методов	50
2.5 Сопоставление вычислительной сложности методов	54
2.6 Выводы по второй главе	58
ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ СИГНАЛА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ИЗ СИГНАЛА ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ	59
3.1. Введение.....	59

3.2. Экспериментальные данные	60
3.3. Методы выделения сигнала кардиоинтервалограммы из фотоплетизмограммы.....	61
3.4. Подбор оптимальных параметров методов.....	66
3.5. Сравнение предложенных методов.....	68
3.6. Разработка широкополосного датчика фотоплетизмографии	73
3.7. Сравнение разработанного датчика фотоплетизмографии с серийным аналогом	79
3.8. Выводы по третьей главе.....	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
БЛАГОДАРНОСТИ.....	93
СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	94
СВИДЕТЕЛЬСТВА О РЕГИСТРАЦИИ ПРОГРАММ ДЛЯ ЭВМ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы работы. Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) лидируют среди причин инвалидизации и смертности населения в трудоспособном возрасте во многих странах мира, в том числе, в России, несмотря на большое внимание к этой проблеме со стороны медицинского сообщества [1-3]. Одна из причин сложившейся ситуации – это ограниченные возможности существующих методов мониторинга и скрининг-диагностики патологий ССС на ранних стадиях заболеваний [4-7].

Наиболее известны следующие методы диагностики ССС: фонокардиография [8] и баллистокардиография [9], которые в настоящее время практически не используются; лазерная доплеровская флоуметрия [10], термометрия [11], эхокардиография [12], анализ осциллограмм артериального давления с помощью устройств типа Finapres Finometer [13], которые требуют использования дорогостоящего стационарного оборудования; суточный мониторинг артериального давления носимыми устройствами, который используется для решения относительно узких задач дифференциальной диагностики типа артериальной гипертензии и доставляет значительные неудобства обследуемым в процессе регистрации [14]; различные варианты электрокардиографии (ЭКГ) [15] и фотоплетизмографии (ФПГ) [16-18]. Именно последние два метода являются наиболее перспективными с точки зрения создания массовых эргономичных устройств для длительного мониторинга состояния ССС и скрининга патологий этой системы, так как последние годы стремительный прогресс техники и технологий привел к массовому внедрению каналов записи ЭКГ и особенно ФПГ в бытовые устройства (смартфоны, фитнес-браслеты, смарт часы и т.п.) [19], а также к появлению большого количества носимых малогабаритных регистраторов ЭКГ и/или ФПГ медицинского назначения.

Несмотря на существенный технический прогресс в области неинвазивной регистрации сигналов ССС, успехи последних лет в области разработки методов профилактики и ранней диагностики патологий ССС достаточно

скромны. В известных обзорах эта проблема активно обсуждается, и обозначаются источники данной проблемной ситуации [6, 20-21], а именно: недостаток фундаментальных биофизических знаний об устройстве отдельных элементов ССС и особенностях их индивидуальной динамики и взаимодействия, недостаток чувствительных методов обработки и анализа биофизических данных, связанный со сложностью и нелинейностью исследуемых систем, нестационарность экспериментальных данных, влияние на экспериментальные сигналы шумов и помех различной природы, трудности интерпретации результатов применения методов и настройки их параметров, связанные с отсутствием априорной информации о свойствах динамики и параметрах исследуемой живой системы конкретного индивида.

Таким образом, развитие существующих и разработка новых методов обработки и анализа сигналов ЭКГ и ФПГ, основанных на подходах радиофизики и нелинейной динамики, дающих дополнительную информацию об особенностях функционирования ССС в норме и при патологиях, а также разработка подходов, позволяющих тестировать такие методы, настраивать значения их параметров и уточнять интерпретацию результатов их применения являются важными и актуальными задачами биофизики и радиофизики.

На текущий момент наиболее широкое распространение получили методы анализа сигналов ЭКГ, ФПГ и последовательности интервалов между сердечными сокращениями – кардиоинтервалограммы (КИГ), выделяемой из первых двух сигналов, основанные на анализе формы сигналов [22-23], их спектральных свойств [24] и статистических моментов невысоких порядков [25-26]. Однако важную дополнительную информацию об особенностях функционирования ССС в норме, при изменении психофизиологического состояния субъекта и при развитии патологий могут дать методы, направленные на диагностику характеристик взаимодействия элементов ССС друг с другом и с другими системами организма. Подобные исследования известны, но их достаточно мало [27-29]. В частности, был предложен метод количественной оценки фазовой синхронизации контуров вегетативной

регуляции ССС, который продемонстрировал в биофизических экспериментах чувствительность при диагностике изменения состояния субъекта, в том числе, при развитии патологий [30-34].

Несмотря на чувствительность предложенного подхода, его внедрению в медицинскую практику препятствовали сложность выбора значений параметров метода, интерпретации результатов анализа и ограниченные возможности использования метода в реальном времени, что важно для практической реализации систем анализа состояния человека в виде малогабаритных эргономичных носимых устройств. Кроме того, метод был ориентирован на анализ степени синхронизации исследуемых контуров регуляции по двум одновременно регистрируемым сигналам ЭКГ и ФПГ, что не всегда возможно для эргономичного малогабаритного носимого устройства, имеющего лишь канал регистрации ФПГ.

Целью диссертационной работы является разработка методов диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения в реальном времени, включая возможность использования единственного сигнала фотоплетизмограммы, и разработка методики определения оптимальных параметров этих методов и оценки их возможностей и границ применимости с помощью специализированных математических моделей сигналов ЭКГ и ФПГ, обеспечивающих соответствие статистических свойств модельных и реальных биологических сигналов.

Для достижения поставленной цели в диссертационной работе были решены следующие **задачи**:

1. Разработка метода генерации модельной разности фаз между контурами вегетативной регуляции кровообращения и моделирование с помощью этого метода сигналов ССС для оценки статистических свойств и определения параметров метода диагностики участков фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения, а также модификация известного метода диагностики синхронизации для повышения его чувствительности.

2. Разработка метода диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции ССС, ориентированного на работу в реальном времени и сопоставление его статистических свойств с известным подходом.

3. Разработка и сопоставление методов выделения последовательности интервалов между сердечными сокращениями из сигнала ФПГ в реальном времени.

4. Разработка цифрового датчика и аппаратно-программного устройства на его основе для регистрации сигнала ФПГ и анализа фазовой синхронизации контуров регуляции кровообращения по единственному экспериментально регистрируемому сигналу ФПГ.

Публикации по теме работы. По тематике диссертационной работы опубликована 21 печатная работа, включая 5 научных статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и относящихся к К1. Все научные статьи индексируются в международных наукометрических базах Web of Science и Scopus, включая одну работу в журнале с импакт-фактором, относящимся к Q2 по версии Web of Science. Получено 10 свидетельств об официальной регистрации программ для ЭВМ, реализующих математическую модель и методы, разработанные и развиваемые в диссертационной работе.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения и трех глав, заключения и списка литературы. Объем диссертации - 122 страницы, включая 23 страницы иллюстраций, 2 таблицы и 14 страниц списка литературы из 104 наименований.

Во введении диссертации приведено обоснование актуальности приводимых исследований, научной новизны результатов, их фундаментальной и практической значимости, достоверности, указан личный вклад автора, сформулированы цели и задачи диссертационной работы, кратко изложено

содержание работы, положения и результаты, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации результатов.

В первой главе обсуждается предложенный метод генерации модельной разности мгновенных фаз между контурами вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также его использование для анализа статистических свойств и подбора параметров методов диагностики синхронизации исследуемых контуров.

Методы анализа степени синхронизации контуров автономной регуляции кровообращения используются для проведения фундаментальных исследований по изучению строения и работы ССС [35-39]. Известен ряд работ, показывающих возможность и перспективность использования методов диагностики синхронизации для оценки состояния пациента, персонализированного подбора медикаментозной терапии при различных заболеваниях ССС [30-31] и оценки риска повторного инфаркта миокарда [40]. Однако, выбор значений параметров, анализ чувствительности и интерпретация результатов использования новых методов диагностики синхронизации требуют использования ансамблей длительных временных рядов с априорно известным расположением участков синхронизации. Очевидно, что это крайне затруднительно и в ряде случаев невозможно при анализе данных биофизических объектов.

В главе предложен метод, основанный на статистической информации, полученной из экспериментальных данных, и предназначенный для генерации сигналов ЭКГ и ФПГ произвольной длительности с известными участками фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления человека.

На первом этапе был сгенерирован сигнал разности между мгновенными фазами низкочастотных компонент сигналов ФПГ и КИГ, соответственно, в LF-диапазоне (от 0.05 Гц до 0.15 Гц) произвольной длительности с априорно известными участками их синхронизации. Необходимая для генерации статистическая информация была получена при анализе ансамбля сигналов

ФПГ и ЭКГ для здоровых испытуемых. Из сигнала ЭКГ выделялся сигнал КИГ. Из сигналов КИГ и ФПГ при помощи фильтра частотные компоненты, отвечающие за вегетативную регуляцию ССС. Мгновенные фазы сигналов выделялись из полученных сигналов при помощи преобразования Гильберта. Модельная реализация разности фаз генерировалась путем сшивки участков синхронного и несинхронного поведения, длительность и наклон которых определялись исходя из оценённых по экспериментальным сигналам данных.

На втором этапе мгновенные фазы сигналов ФПГ и КИГ генерировались на основе сигнала разности фаз, полученному на первом этапе. Сигналы фаз генерировались как фазы осциллятора с частотой 0.1 Гц с добавлением половины разности фаз и цветного шума в его динамику. Спектральные характеристики цветного шума оценивались по экспериментальным данным, для чего сигналы ФПГ и КИГ были отфильтрованы в LF-диапазоне, а затем детрендированы с использованием алгоритма скользящего среднего. Ансамбль реализаций цветного шума генерировался при помощи задания случайного распределения фаз Фурье-гармоник - ААФТ суррогатов [41] на основе аппроксимированных спектров. Аналогичным образом были сгенерированы HF (0.15-0.4 Гц) и VLF (0.015-0.05 Гц) спектральные компоненты сигналов ФПГ и КИГ.

На основе полученных на первых двух этапах мгновенных фаз генерировались сигналы ФПГ и ЭКГ при помощи моделей, предложенных Ишбулатовым Ю. М. в работе [42]. Сигнал частоты сердечных сокращений представлял собой гармонический сигнал, частотно модулированный низкочастотными компонентами в LF, VLF, HF диапазонах, глубина модуляции задавалась параметрами модели.

Модель сигнала ЭКГ представляет собой комбинацию пяти симметричных колоколообразных кривых, каждая из которых моделирует определенный пик (P, Q, R, S или T) в ЭКГ с определенными шириной и амплитудой, заданными безразмерными коэффициентами. Аналогичным образом сигнал ФПГ

представляет собой комбинацию двух асимметричных колоколообразных кривых (анакротическая и катокротическая волны).

Сгенерированные модельные сигналы были применены для подбора оптимальных параметров метода расчёта суммарного процента фазовой синхронизации S , предложенного в работе [43], и оценки его чувствительности FPR (false positive result) и специфичности TPR (true positive result). Оптимальными параметрами были выбраны такие параметры, которым соответствовала точка, ближайшая к точке $FPR = 0$, $TPR = 1$ и при этих параметрах метод показал значения $TPR = 0.63$ и $FPR = 0.36$. Площадь под характеристической кривой (ROC-кривой) была равна 0.71.

В ходе диссертационного исследования была проведена модификация метода для повышения его чувствительности, состоящая в введении нового параметра – минимальной длины несинхронного участка. При оптимальных параметрах модифицированного метода (ширина окна аппроксимации $b = 20$ с, пороговое значение коэффициента наклона $|\alpha| = 0.023$, минимальная длина синхронного участка $l = 10$ с, минимальная длина несинхронного участка $n = 3$ с), были получены значения $TPR = 0.69$, $FPR = 0.30$, $AUC = 75$ (серая линия на рис. 2).

Вторая глава посвящена разработке метода диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения, ориентированного на работу в реальном времени, а также его сопоставлению с предложенным ранее подходом по чувствительности, специфичности и вычислительной сложности алгоритма.

Ранее в работе [43] был предложен метод диагностики фазовой синхронизации, основанный на оценке угла наклона линии, аппроксимирующей в скользящем окне сигнал разности мгновенных фаз. В диссертационной работе предложен метод диагностики фазовой синхронизации исследуемых контуров, основанный на оценке разности между средними значениями соседних окон усреднения сигнала разности мгновенных фаз. Окно с номером i диагностируется как интервал синхронизации, если

$\Delta h_i = |h_i - h_{i-1}| < h$, где h_i – усредненное значение сигнала разности мгновенных фаз для i -го окна, h – пороговое значение. Свободными параметрами метода являются пороговое значение синхронизации h , ширина окна усреднения w и сдвиг окна Δw .

Для повышения чувствительности метода была предложена его модификация, предполагающая дополнительную алгоритмическую обработку результатов. Участки синхронного и несинхронного поведения считались истинно детектированными, если их суммарная длительность оказывалась больше пороговых значений T_s и T_n , соответственно. Эти параметры могут быть оценены, исходя из априорной информации о природе и особенностях исследуемого сигнала.

Проведено сопоставление чувствительности известного ранее, разработанного и модифицированного методов на сгенерированных тестовых ансамблях из 100 временных реализаций разностей мгновенных фаз длительностью 50000 дискретных отчетов, сгенерированных при помощи модели, аналогичной описанной в главе 1.

Значение интегральной характеристики ROC-кривой AUC для известного метода составило 0.91, для предложенного метода 0.90, а для его модифицированной версии 0.91. Значения чувствительность и специфичности при оптимальных параметрах методов составили $TPR = 0.897$ и $FPR = 0.202$ для известного метода, $TPR = 0.883$ и $FPR = 0.212$ для предложенного метода и $TPR = 0.886$ и $FPR = 0.197$ для модифицированного метода. В ходе тестирования были определены оптимальные параметры модифицированного метода: $h = 0.036$ рад, $w = 23$ с, $\Delta w = 1.4$ с, $T_s = 13$ с и $T_n = 5$ с.

Проведено сравнение вычислительной сложности известного метода и предложенного в рамках диссертационной работы. Вычислительная сложность алгоритма, реализующего известный метод диагностики фазовой синхронизации, имеет порядок $O(m^2)$, а вычислительная сложность алгоритма для предложенного метода – $O(m)$. Для сопоставления вычислительной сложности методов они были реализованы в виде программного кода на языке

программирования Python. В ходе тестирования было выявлено, что при анализе временной реализации длительностью 500000 отсчетов время работы программы, реализующей предложенный метод, составило 35.9 мс, а известный метод – 7339.2 мс.

Третья глава посвящена разработке методов выделения сигнала кардиоинтервалограммы из унивариантного (единственного, доступного для анализа) сигнала фотоплетизмограммы для оценки суммарного процента фазовой синхронизации исследуемых контуров в реальном времени.

Скрининг системы и носимые мониторы биофизических сигналов подразумевают использование компактных устройств, регистрирующих минимум информационных каналов для простоты использования и улучшения эргономики с точки зрения обследуемого, при этом из этого минимума регистрируемых данных желательно выделить максимум информации о состоянии здоровья пациента. Использование единственного сигнала ФПГ для получения биофизических выводов о работе органов и систем организма особо перспективно в настоящее время с практической точки зрения в связи с массовым распространением бытовых устройств, регистрирующих этот сигнал: пульсоксиметров, смарт-часов и фитнес браслетов [19, 44].

Выше обсуждалась перспективность анализа степени синхронизации контуров вегетативной регуляции ССС для чего регистрировались сигналы ФПГ и ЭКГ, из которого выделялся сигнал КИГ. Однако этот сигнал может быть выделен и из ФПГ. Это активно используют производители бытовых устройств, типа фитнес-браслетов, однако, применяемые ими методы выделения КИГ обычно не публикуются и используются в режиме ноу-хау. С другой стороны, в ряде работ отмечается, что сигналы КИГ, выделенные из ЭКГ и ФПГ не идентичны, так как на ФПГ влияют дополнительные биофизические факторы регуляции тонуса сосудистой стенки и дополнительные шумы различной природы [45-46]. Поэтому в диссертационном исследовании разрабатывались методы выделения КИГ из унивариантного сигнала ФПГ и исследовалась возможность анализа синхронизации между анализируемыми

контурами регуляции по этому сигналу в сравнении с анализом пары экспериментальных сигналов ФПГ и ЭКГ.

Были предложены и сопоставлены 4 метода выделения КИГ из сигнала ФПГ, что позволяет уменьшить количество регистрируемых сигналов при оценке суммарного процента фазовой синхронизации.

Методы 1 и 2 рассчитывают время между соседними сердечными сокращениями, как расстояние между соседними локальными максимумами или минимумами, соответственно, фильтрованного в полосе около основного сердечного ритма сигнала ФПГ. Локальный максимум или минимум детектируется посредством простого сравнения текущего значения реализации с двумя соседними для уменьшения вычислительной сложности метода и реализации в реальном времени. Методы 3 и 4 используют для диагностики момента сердечного сокращения два фильтрованных сигнала ФПГ. Сигнал, фильтрованный в более узкой полосе, используется для предварительного поиска интервала реализации, соответствующего одному кардиоциклу. Максимум или минимум, для метода 3 и 4, соответственно, сигнала ФПГ после широкополосной фильтрации в окне, отвечающем за один кардиоцикл, диагностируется как момент сердечного сокращения. Локальные максимумы и минимумы диагностируются аналогично 1 и 2 методам. Полосы фильтрации сигналов ФПГ являются параметрами методов.

Тестирование и сравнение методов производилось на полученных экспериментально 25 парах записей ЭКГ и ФПГ здоровых добровольцев без выявленных отклонений в работе ССС.

В ходе перебора были определены оптимальные параметры предложенных методов путем максимизации коэффициента фазовой когерентности (КФК) между фазами эталонной КИГ, построенной по сигналу ЭКГ, и КИГ, построенной из ФПГ одним из предложенных методов. Полученные параметры (полосы фильтрации) для метода 1: 0.8-1.8 Гц; для метода 2: 0.8-1.8 Гц; для метода 3: 0.8-1.8 Гц для узкополосного и 0.8-4 Гц для широкополосного фильтра; для метода 4: 0.6-1.8 Гц и 0.6-6.0 Гц соответственно.

Рассчитаны значения КФК между фазой КИГ, полученной из ЭКГ, и фазой КИГ, выделенной из ФПГ. КФК составляет 0.83 ± 0.20 (среднее \pm стандартное отклонение) для метода 1, 0.84 ± 0.20 для метода 2, 0.84 ± 0.21 для метода 3 и 0.79 ± 0.26 для метода 4.

Работоспособность методов сопоставлялась в ходе расчета суммарного процента фазовой синхронизации S с использованием либо двух сигналов ЭКГ и ФПГ, либо по единственному сигналу ФПГ. Средние по ансамблю значения разности между S по двум сигналам и S по одному сигналу для здоровых испытуемых составляют: 7.34 ± 9.69 для метода 1, 7.05 ± 7.43 для метода 2, 7.69 ± 7.84 для метода 3, 5.83 ± 6.34 для метода 4. Из результатов видно, что оценка суммарного процента S смещена. Скомпенсировав смещение можно добиться большего соответствия КИГ, построенному по ФПГ, аналогичному сигналу, построенному по ЭКГ.

Таким образом, в главе показана возможность оценки суммарного процента фазовой синхронизации по единственному сигналу ФПГ. Предложенные методы позволяют получить результат выделения сигнала КИГ в реальном времени с небольшой задержкой и состоят из простых математических операций сравнения и свертки, поэтому эти методы могут быть использованы в носимых низкопотребляющих суточных мониторах состояния ССС.

Для регистрации экспериментальных данных в ходе выполнения диссертационной работы был разработан широкополосный цифровой датчик ФПГ и аппаратно-программный комплекс для регистрации цифрового сигнала ФПГ с разработанного датчика. Частота дискретизации датчика – 120 Гц, разрядность аналого-цифрового преобразователя датчика – 24 бита, полоса пропускания датчика – 0-30 Гц, напряжение питания датчика – от 2.5 до 3.3 вольт, длина волны излучателя – 940 нм. Зарегистрированный при помощи разработанного датчика сигнал ФПГ сохраняется в энергонезависимую память компьютера, там же производится его обработка и расчет необходимой информации.

Научная новизна:

1. Разработан метод генерации модельного сигнала разности мгновенных фаз контуров вегетативной регуляции кровообращения с априорно известным положением участков фазовой синхронизации, статистические свойства которого воспроизводят статистические свойства экспериментальных сигналов.

2. С помощью математических моделей сигналов ЭКГ и ФПГ, для которых мгновенные фазы низкочастотных составляющих последовательности интервалов между сердечными сокращениями и сигнала ФПГ, соответственно, могут быть заданы априорно, изучены статистические свойства предложенного ранее и модифицированного в ходе выполнения диссертационного исследования метода диагностики фазовой синхронизации исследуемых контуров регуляции.

3. Предложен метод диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения, позволяющий осуществлять диагностику в реальном времени и допускающий реализацию на основе низкопотребляющих малогабаритных программируемых микроконтроллеров, управляющих работой носимых автономных диагностических устройств.

4. Разработаны методы выделения из сигнала ФПГ последовательности интервалов между сердечными сокращениями для анализа синхронизации исследуемых контуров по единственному сигналу ФПГ, допускающие реализацию в реальном времени на основе низкопотребляющих микроконтроллеров.

5. Разработан цифровой датчик пальцевой и ушной ФПГ, обеспечивающий регистрацию сигнала ФПГ в полосе 0-30 Гц по уровню -3 дБ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Предложен метод генерации модельного сигнала разности мгновенных фаз контуров вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления человека, основанный на воспроизведении

чередования участков синхронного и несинхронного поведения исследуемых контуров заданной длительности и скорости нарастания разности фаз на несинхронных участках. Метод обеспечивает соответствие статистических свойств модельного и экспериментального сигналов. Он позволил определить оптимальные параметры известного метода диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения и повысить его чувствительность с 0.54 до 0.59 при сохранении специфичности 0.70.

2. Метод диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативного регулирования частоты сердечных сокращений и среднего артериального давления человека основывается на сравнении с порогом разности между усреднёнными в соседних окнах значениями разности мгновенной фазы исследуемых контуров. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью: площадь под характеристической кривой достигает 0.9. Метод позволяет проводить анализ синхронизации в реальном времени с небольшой временной задержкой по мере поступления данных. Вычислительная сложность алгоритма линейно зависит от длины ряда, тогда как у известного подхода, базирующегося на кусочно-линейной аппроксимации разности мгновенных фаз исследуемых контуров в скользящем окне, эта зависимость квадратичная.

3. Разработанный метод выделения последовательности интервалов между сердечными сокращениями из сигнала фотоплетизмограммы в реальном времени использует для диагностики момента сердечного сокращения экстремум сигнала фотоплетизмограммы после фильтрации в узкой (0.8-1.8 Гц) и широкой (0.6-6.0 Гц) полосах. Этот метод позволяет диагностировать фазовую синхронизацию контуров вегетативного контроля кровообращения по единственному сигналу фотоплетизмограммы. Разница между оценками индекса суммарного процента фазовой синхронизации, рассчитанными по сигналам фотоплетизмограммы и электрокардиограммы, и оценкой, рассчитанной по единственному сигналу фотоплетизмограммы, составляет менее 10%. Это обусловлено физиологическими свойствами сигнала фотоплетизмограммы.

Достоверность полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью, статистическим анализом результатов обработки экспериментальных, тестовых и модельных данных, тестированием разработанных методов на математических моделях и тестовых данных, тестированием аппаратных устройств с использованием стандартных радиофизических контрольно-измерительных приборов, соответствием результатов и выводов с результатами и выводами других авторов, полученных с помощью других подходов.

Научное и практическое значение результатов работы

Научная значимость результатов заключается в разработке новых методов и подходов для анализа фазовой синхронизации физиологических систем организма человека, таких как сердечно-сосудистая система. Эти методы позволяют более точно выявлять участки синхронизации и несинхронизированных состояний, что может быть полезно для диагностики различных заболеваний и мониторинга состояния здоровья пациентов. Кроме того, предложенные методы обладают высокой чувствительностью и специфичностью, а также могут быть реализованы в режиме реального времени на маломощных устройствах, что делает их перспективными для использования в медицинских приложениях.

Практическая ценность результатов состоит в том, что разработанные методы могут использоваться для создания носимых диагностических устройств, которые способны проводить мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы пациента в реальном времени. Это открывает возможности для раннего выявления нарушений и своевременного начала лечения, что особенно важно для профилактики и управления хроническими заболеваниями. Также результаты работы могут найти применение в исследованиях физиологии и медицины, позволяя глубже понять механизмы взаимодействия различных регуляторных систем организма.

Научные и практические результаты работы используются в фундаментальных и прикладных исследованиях и в учебном процессе на базе ФГБУН «Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова» РАН, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертации были представлены на научных семинарах кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», ФГБУН «Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова» РАН и на Всероссийских и международных конференциях и школах: «Путь в науку. Математика» 2020-2022, г. Ярославль; «Актуальные проблемы физической и функциональной электроники» 2020, г. Ульяновск; «Наноэлектроника, нанофотоника и нелинейная физика» 2020-2022, г. Саратов; «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» 2020 г. Саратов; «Dynamics of Complex Networks and their Applications» 2021-2023, г. Калининград; «Dynamics of complex networks and their application in intellectual robotic» 2020, г. Иннополис; «Нелинейные дни в Саратове для молодых» 2021, г. Саратов; «Volga Neuroscience Meeting» 2021, Нижний Новгород; «Динамические системы. Теория и приложения» 2022, г. Нижний Новгород; «Academic Achievements to the World. Natural Science» 2022, г. Саратов.

Результаты исследований были получены и использовались при выполнении грантов различных научных фондов, включая: РФФИ №20-02-00702, РФФИ №23-12-00241, УМНИК №0087054, государственного задания СФ

ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, программы Приоритет 2030 СГУ им. Н.Г. Чернышевского.

Личный вклад автора. Разработка методов, программ для ЭВМ, проведение численных экспериментов, статистическая обработка и анализ данных, реализация экспериментальных установок, обзор литературы, подготовка иллюстраций и текста публикаций и диссертации и прочие виды исследовательской деятельности осуществлялись автором лично. Разработка математических моделей сигналов ФПГ и ЭКГ, допускающих задание априорно известных мгновенных фаз низкочастотных составляющих, осуществлялась соавтором публикаций – Ишбулатовым Ю. М. Биомедицинские эксперименты с регистрацией биофизических сигналов проводились автором под руководством медицинских специалистов. Формулировка цели, задач, плана работы, результатов и выводов проводилась автором совместно с научными руководителями.

Соответствие тематике работы заявленным специальностям

Работа выполнена на стыке биофизики и радиофизики. Рассматриваемые в диссертации объекты исследования и экспериментальные данные имеют биофизическую природу, предложенная модель сигнала разности фаз принципиально ориентирована на моделирование биофизического объекта. В работе исследуется фундаментальное явление фазовой синхронизации, относящееся к области радиофизики и нелинейной динамики. Для развития и разработки методов диагностики этого явления в сложной биофизической системе использован инструментарий радиофизики.

К специальности 1.5.2 Биофизика относятся следующие разделы диссертации: задачи 1-3, пункты новизны 1-4, положения 1-3, пункты результатов 1-6 (пп. 1 и 3 паспорта специальности).

К специальности 1.3.4 Радиофизика относятся следующие разделы диссертации: задачи 2-4, пункты новизны 2-5, положения 1-3, пункты результатов 3-7 (пп. 4 паспорта специальности).

ГЛАВА 1. МЕТОД ГЕНЕРАЦИИ РАЗНОСТИ МГНОВЕННЫХ ФАЗ СИГНАЛОВ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАММЫ И ФОТОПЛЕТИЗМОГРАММЫ В LF-ДИАПАЗОНЕ

1.1 Введение

В первой главе подходы радиофизики и нелинейной динамики используются для разработки метода генерации разности мгновенных фаз сигналов кардиоинтервалограммы и фотоплетизмограммы человека для тестирования методов диагностики участков синхронизации сигналов сердечно-сосудистой системы, а также проводится тестирование и подбор параметров для разработанного коллегами ранее метода диагностики фазовой синхронизации.

Вегетативная регуляция кровообращения, осуществляемая симпатическими и парасимпатическими ветвями вегетативной нервной системы, важна для поддержания гомеостаза. Нарушение функции вегетативной регуляции может привести к развитию различных сердечно-сосудистых и других заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и артериальной гипертензии, поэтому диагностика вегетативной регуляции важна для профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний [47-51]. Развитие патологий, переход между различными стадиями сна и активные эксперименты, такие как пассивный ортостаз или выполнение когнитивных задач, также отражаются на динамике вегетативного контроля кровообращения, что делает его важным для фундаментального понимания ряда важных биологических объектов, включая центральную нервную систему, дыхательную систему и сердечно-сосудистую систему [52-54]. Помимо прочего, вегетативная регуляция поддерживает правильную частоту сердечных сокращений и среднее артериальное давление в аорте путем модуляции частоты сердечных сокращений [55] и артериального давления [56-57].

Динамику вегетативной регуляции среднего артериального давления можно смоделировать с помощью регулятора с задержкой во времени, и такие системы часто демонстрируют автоколебания [58]. Более поздние и сложные модели

также учитывают вегетативный контроль как частоты сердечных сокращений, так и артериального давления [59-62]. Автоколебания, связанные с симпатической регуляцией сердечного ритма, можно наблюдать в последовательности временных интервалов между сердечными сокращениями, обычно оцениваемую по электрокардиограмме (ЭКГ) как расстояние между пиками R (кардиоинтервалограмма, КИГ) [63]. Частота колебаний составляет 0.05–0.15 Гц, в литературе их называют низкочастотными (low frequency, LF) колебаниями [63]. LF-колебания также присутствуют в сигналах фотоплетизмограммы (ФПГ), но они связаны с симпатической регуляцией среднего артериального давления [56].

LF-колебания в КИГ и ФПГ связаны и имеют интервалы фазовой синхронизации, которые могут длиться до сотен секунд и чередоваться с интервалами асинхронного поведения [43, 52, 64]. Относительная длительность синхронных интервалов меньше у людей с нарушением вегетативного контроля и перспективна для медицинской диагностики и терапии инфаркта миокарда и артериальной гипертензии [30, 65-66]. Другие характеристики, основанные на изучении фазовой динамики, перспективны для выявления стресса [68-69], сомнологии [70] и исследования старения [34].

Однако экспериментальные сигналы ЭКГ и ФПГ являются нестационарными, зашумленными и имеют сложные широкополосные спектральные распределения. Продолжительность экспериментальных сигналов также часто ограничена. Анализ биологических сигналов требует тщательного выбора методов анализа данных и их параметров. К сожалению, при анализе экспериментальных данных отсутствует априорная информация об участках фазовой синхронизации, а точность различных методов анализа данных невозможно достоверно измерить или сравнить, в связи с чем методы часто тестируются на модельных сигналах.

В случае обнаружения фазовой синхронизации в качестве объекта тестирования можно использовать модельные сигналы с априорно известными фазами LF-колебаний и заранее известной картиной синхронизации. Метод

генерации модельных сигналов должен соответствовать следующим критериям: временные ряды, фазы, спектры мощности сигналов КИГ, ЭКГ и ФПГ, а также характер фазовой синхронизации между LF-колебаниями должны быть количественно подобны экспериментальным данным, фазы LF-колебаний в КИГ и ФПГ должны быть известны априори, границы интервалов фазовой синхронизации между LF-колебаниями должны быть известны априори. Методов, позволяющих генерировать сигналы, соответствующие некоторым из этих критериев, немного. Разработанный метод соответствует всем критериям. Предложенный метод генерации сигналов ЭКГ и ФПГ был использован для тестирования и настройки метода диагностики фазовой синхронизации, предложенного в [43].

1.2 Экспериментальные данные

Были проанализированы двухчасовые записи ЭКГ и ФПГ десяти здоровых людей в возрасте 20–34 лет. Данные регистрировались в тихой комнате с контролируемой температурой. Все сигналы дискретизировались с частотой 250 Гц и оцифровывались с разрядностью 14 бит. Записи дыхания использовались для контроля равномерности дыхания. Все экспериментальные сигналы регистрировались с помощью стандартного электроэнцефалограф-анализатора ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» [71]. Для выделения фаз, оценки разности фаз и обнаружения горизонтальных, связанных с синхронизацией участков разности фаз, были использованы методы, предложенные в [43]. Вышеупомянутые характеристики разности фаз хранились в базе данных, и значения выбирались случайным образом для создания моделируемой разности фаз.

1.3 Методы нелинейного анализа

1.3.1 Модель разности мгновенных фаз

Первым этапом моделирования сигналов ЭКГ и ФПГ является моделирование разницы фаз низкочастотных колебаний в сигналах ФПГ и КИГ.

Кралеманн с соавторами [72] определяют фазу $\varphi(t)$ колебания как «монотонно растущую переменную, измеряющую долю времени в пределах одного невозмущенного цикла». Фазу невозмущенной системы можно смоделировать с помощью следующего фазового генератора:

$$\dot{\varphi}(t) = 2\pi f \quad (1.1)$$

В этом простом случае результирующая фаза представляет собой функцию, которая увеличивается с постоянной скоростью f радиан в секунду. Для моделирования фаз более сложных колебаний (т. е. биологического происхождения) требуются более сложные уравнения. Результирующая фаза по-прежнему будет монотонно растущей переменной, но скорость роста может меняться во времени. Это определение фазы было использовано при моделировании фаз LF-колебаний в сигналах КИГ и ФПГ с использованием зашумленных фазовых генераторов.

Другим случаем является фаза, оцененная по временному ряду. Распространенный подход заключается в восстановлении двумерного вложения предельного цикла или странного аттрактора, используя, например, преобразование Гильберта. Затем фаза вводится как угловая переменная предельного цикла/странного аттрактора. По техническим причинам для сложных колебаний эта эмпирическая фаза зависит от способа ее введения и не соответствует классическому определению. Поэтому ее иногда называют «протофазой», а Kralemann et al. [72] исследуют методы преодоления разрыва между протофазой и правильной независимой от наблюдателя фазой. Была использована протофаза для введения модельной частоты сердечных сокращений, и поскольку при моделировании разности фаз представляет интерес только продолжительность предельного цикла и колебания относительно простые, никакие алгоритмы для коррекции протофазы применены не были.

В случае фазовой синхронизации двух связанных генераторов их фазы возрастают с одинаковой скоростью. В этом случае разность фаз представляет собой горизонтальную линию или кривую, близкую к горизонтальной линии,

при наличии шумов. Разность асинхронных фаз представляет собой наклонную линию, угол наклона которой зависит от разницы частот колебаний.

LF-колебания в сигналах ФПГ и КИГ демонстрируют чередующиеся нерегулярные интервалы фазовой синхронизации и асинхронное поведение, поэтому была смоделирована разность фаз LF-колебаний как последовательность чередующихся горизонтальных и наклонных участков (рис. 1.1) с добавлением цветного шума. Продолжительность горизонтальных и наклонных участков, а также углы наклонов брались непосредственно из экспериментальных данных.

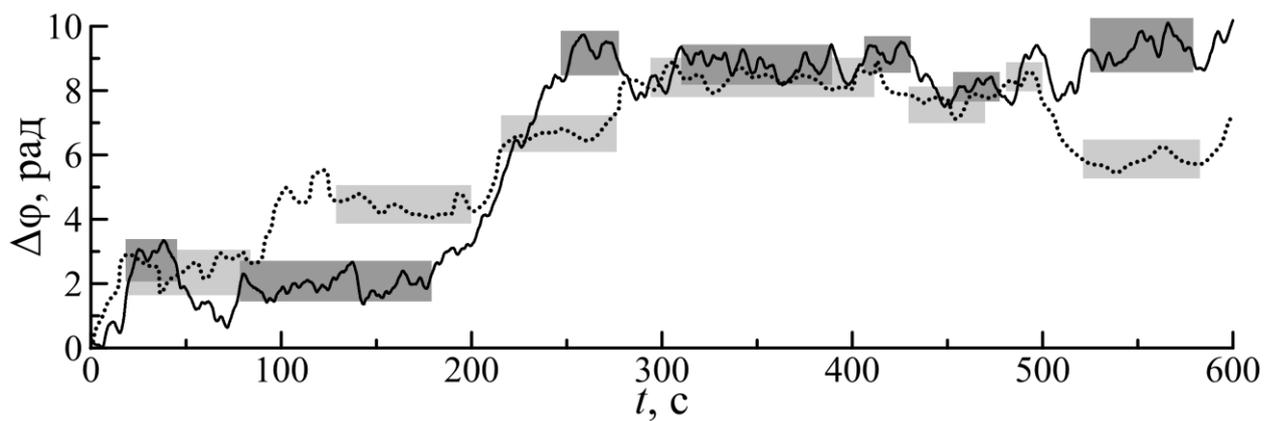


Рис. 1.1. Экспериментальные (пунктирная линия) и моделируемые (сплошная линия) сигналы разности фаз между LF-колебаниями в сигналах КИГ и ФПГ. Полупрозрачные прямоугольники обозначают интервалы фазовой синхронизации.

1.3.2 Моделирование фаз

Фазы LF-колебаний в сигналах КИГ и ФПГ ($\varphi_{LF}^{КИГ}(t)$ и $\varphi_{LF}^{ФПГ}(t)$) были сгенерированы с помощью набора фазовых генераторов. Фазы моделировались таким образом, чтобы их разность была равна смоделированной разности фаз. Для горизонтальных участков использовались следующие уравнения: $\dot{\varphi}_{LF}^{КИГ}(t) = 2\pi f_{LF} + \xi_{LF}^{КИГ}$, $\dot{\varphi}_{LF}^{ФПГ}(t) = 2\pi f_{LF} + \xi_{LF}^{ФПГ}$, где $f_{LF} = 0.1$ Гц, $\xi_{LF}^{КИГ}$ и $\xi_{LF}^{ФПГ}$ — цветной шум. Для наклонных участков использовались следующие уравнения: $\dot{\varphi}_{LF}^{КИГ}(t) = 2\pi f_{LF} + \xi_{LF}^{КИГ} + 0.5\theta$ и $\dot{\varphi}_{LF}^{ФПГ}(t) = 2\pi f_{LF} + \xi_{LF}^{ФПГ} - 0.5\theta$, где θ — скорость приращения разности фаз. Полученные фазы показаны на рис. 1.2а и рис. 1.2б.

Для генерации цветного шума, моделирующего каждую из фаз ($\xi_{LF}^{КИГ}$ и $\xi_{LF}^{ФПГ}$) были оценены спектральные характеристики шума, присутствующего в экспериментальных сигналах. Экспериментальные сигналы ФПГ и КИГ были отфильтрованы с использованием полосового фильтра 0.05–0.15 Гц, а затем детрендированы с использованием алгоритма скользящего среднего с окном 20 с. Спектры мощности $\bar{S}_{LF}^{КИГ}(f)$ и $\bar{S}_{LF}^{ФПГ}(f)$ фаз детрендированных LF-колебаний в сигналах ФПГ и КИГ усреднялись по всем десяти записям (рис. 1.2в). Полученные спектры аппроксимировались экспоненциальной функцией. Временные реализации шума генерировались как ААФТ (Amplitude. Adjusted Fourier Transform) суррогаты на основе аппроксимированных спектров, поскольку использование ААФТ суррогатов позволяет сохранить спектральные свойства исходных сигналов. Конечная разность фаз $\Delta\varphi_{LF}$ рассчитывалась как разница между зашумленными сигналами $\varphi_{LF}^{ФПГ}(t)$ и $\varphi_{LF}^{КИГ}(t)$, и, следовательно, шум, присутствующий в $\Delta\varphi_{LF}$, представляет собой комбинацию $\xi_{LF}^{ФПГ}$ и $\xi_{LF}^{КИГ}$.

Как показано на рис. 1.2, спектры мощности необработанных сигналов ФПГ и КИГ также содержат спектральные компоненты VLF (0.015–0.05 Гц) и HF (0.15–0.4 Гц) [63]. Фазы этих спектральных компонент генерировались аналогично LF-диапазону.

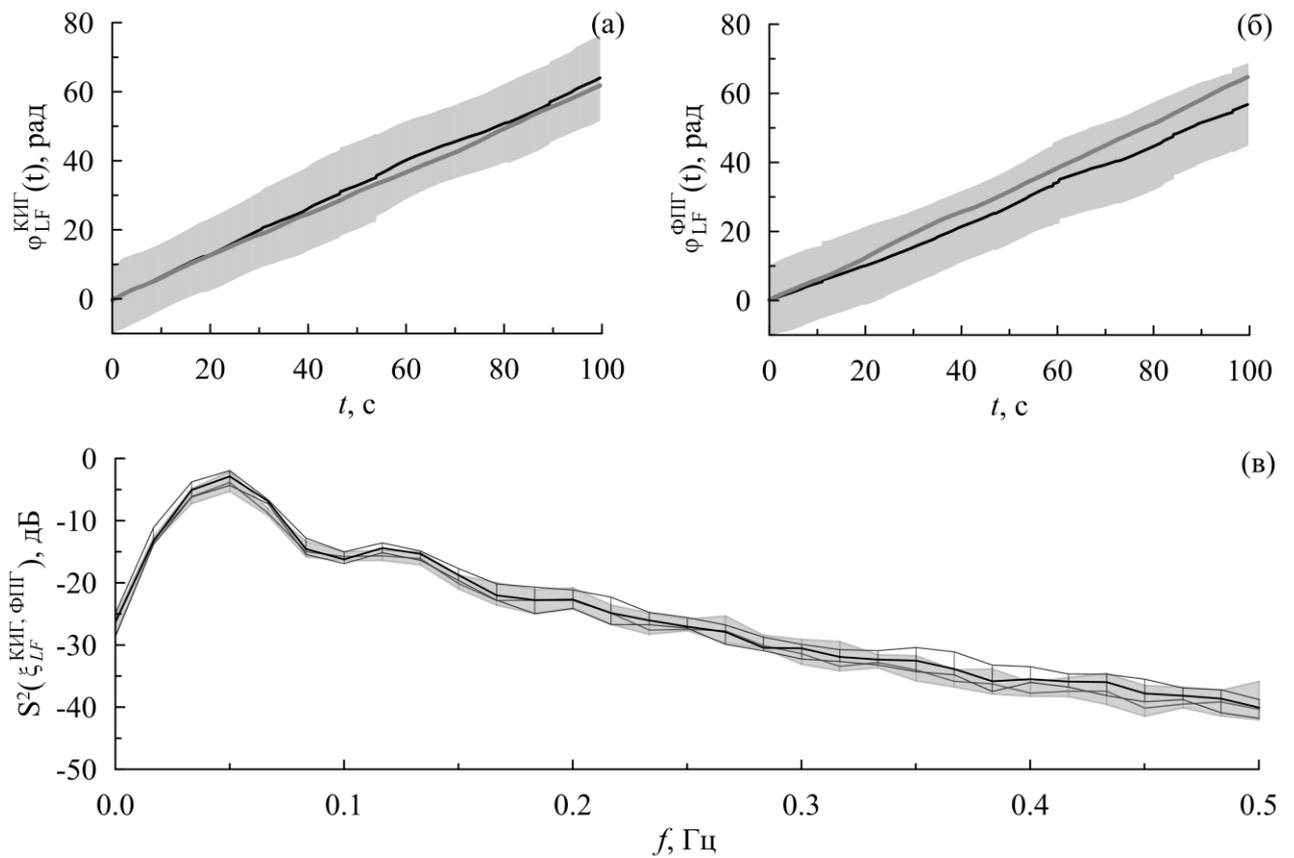


Рис. 1.2. Развернутые фазы LF-колебаний сигнала КИГ (а) и сигнала ФПГ (б): смоделированные фазы показаны серым цветом, черная линия соответствует усредненной экспериментальной фазе, а серая окружающая область показывает стандартное отклонение. На панели (в) показаны усредненные спектры мощности шума в экспериментальных развернутых фазах LF-колебаний без тренда во временных рядах КИГ (серый) и ФПГ (черный).

1.3.3 Моделирование сигналов ФПГ и ЭКГ

Для моделирования сигналов ФПГ и ЭКГ был использован подход из [73]. Частота сердечных сокращений определялась как круговая частота следующей динамической системы:

$$\dot{x}(t) = \alpha(t)x(t) - \omega(t)y(t) \quad (1.2)$$

$$\dot{y}(t) = \alpha(t)y(t) + \omega(t)x(t) \quad (1.3)$$

В уравнениях (1.2) и (1.3) $\alpha = 1 - \sqrt{x^2(t) + y^2(t)}$, а переменная $\omega(t)$ определяет частоту сердечных сокращений:

$$\omega(t) = 2\pi / \left(1/\omega_0 + \sum_{i=VLF, LF, HF} k_i^{KHF} \cos(\varphi_i^{KHF}(t)) \right) \quad (1.4)$$

где $\varphi_i^{KHF}(t), i = VLF, LF, HF$ - фазы колебаний в диапазонах VLF, LF, HF, генерируемые на предыдущем этапе, ω_0 - собственная частота сердечных сокращений, k_i^{KHF} - размерные коэффициенты, которые независимо регулируют частотной модуляции сердечного ритма в VLF, LF, HF диапазонах.

Уравнения (1.2) и (1.3) решались численно с использованием подхода Рунге–Кутты четвертого порядка с шагом интегрирования 0.004 с. Переменные $x(t)$ и $y(t)$ непосредственно не присутствуют ни в одной другой части модели и используются только для расчета протофазы сердца: $\varphi_{чсс}(t) = \arctg(y(t)/x(t))$. Протофаза $\varphi_{чсс}(t)$ также не присутствует непосредственно в следующих выражениях, вместо этого она используется для расчета начала следующего сердечного цикла, который начинается в момент времени, когда $\varphi_{чсс}(t)$ достигает значения, кратного 2π рад. Затем мы рассчитали $T_n(t)$ — количество времени, прошедшее с начала текущего сердечного цикла, где n — порядковый номер текущего сердечного цикла. Эта переменная использовалась при моделировании формы сигналов ЭКГ и ФПГ.

Для моделирования формы одиночного цикла ЭКГ было использовано следующее выражение:

$$ЭКГ(t) = \sum_{i=P,Q,R,S,T} \frac{s_i^{KHF}}{(b_i^{KHF})^2} e^{-(T_n(t) - T_i^{KHF})^2}. \quad (1.5)$$

Модель сигнала ЭКГ представляет собой комбинацию пяти колоколообразных кривых, каждая из которых моделирует определенный пик сигнала ЭКГ (P, Q, R, S или T) с определенной шириной и амплитудой, заданными безразмерными коэффициентами s_i^{KMG} и b_i^{KMG} , соответственно. Центр каждой кривой соответствует моменту времени, когда $T_n(t) - T_i^{KMG} = 0$ (Таб. 1).

Мы смоделировали форму одного цикла PPG, используя очень похожий подход

$$\Phi_{PPG}(t) = \sum_{i=VLF, LF, HF} k_i^{\Phi_{PPG}} \cos(\varphi_i^{\Phi_{PPG}}(t)) + 2 \sum_{i=An, Cat} \alpha_i \gamma_i(t) \Gamma_i(t) \quad (1.6)$$

Модель представляет собой комбинацию двух асимметричных колоколообразных кривых, представляющих анакротическую (An) и катакротическую (Cat) волны реального ФПГ сигнала, и трех модулирующих сигналов в диапазонах VLF, LF и HF. Фазы $\varphi_i^{\Phi_{PPG}}(t)$ — это фазы соответствующих модулирующих сигналов, генерируемых на предыдущем этапе, $k_i^{\Phi_{PPG}}$ — безразмерные коэффициенты, независимо регулирующие глубину модуляции в разных диапазонах, а поскольку амплитуда сигнала $\Phi_{PPG}(t)$ не имеет физиологического смысла, коэффициенты безразмерны. Параметры α_i регулируют амплитуду анакротического и катакротического пиков ФПГ. Символы $\gamma_i(t)$ и $\Gamma_i(t)$ обозначают перекошенные гауссовские кривые:

$$\gamma_i(t) = \frac{1}{b_i \sqrt{2\pi}} e^{-s_i (T_n^\gamma - T_i)^2} \quad (1.7)$$

$$\Gamma_i(\tau) = \int_0^1 \gamma_i(\tau) d\tau \quad (1.8)$$

где s_i , b_i и T_i параметры, регулирующие асимметрию, высоту и расположение анакротического и катакротического пиков ФПГ, $T_n^\gamma(t)$ - нелинейная функция времени с начала текущего сердечного цикла $T_n(t)$. Первые 0.5 секунд с начала сердечного цикла содержат как анакротические, так и катакротические пики ФПГ, для этого участка $T_n^\gamma(t) = T_n(t)$. После 0.5 секунд $T_n^\gamma(t)$ увеличивается с

разной скоростью, задаваемой выражением (1.9), и всегда достигает единицы к концу сердечного цикла.

$$\dot{T}_n^\gamma(t) = \frac{0.5}{(T_n^c - 0.5)} \quad (1.9)$$

где T_n^c - продолжительность текущего сердечного цикла в секундах. Затем $T_n^\gamma(t)$ была сглажена фильтром скользящего среднего с шириной окна усреднения равной 31 дискретный шаг. Введение $T_n^\gamma(t)$ было необходимо для достижения двух противоречивых целей:

1) Пульсовая волна должна удлиняться во время длинных сердечных циклов и укорачиваться во время коротких сердечных циклов.

2) Несмотря на то, что общая длина волны ФПГ меняется от цикла к циклу, необходимо было сохранять постоянные временные интервалы между началом сердечных циклов и анакротическими подъемами, как это наблюдается у здоровых людей [74].

Параметры модели приведены в таблице 1, они были подобраны для количественного моделирования средних спектральных и статистических характеристик реальных сигналов ФПГ, ЭКГ и КИГ.

Таблица 1.1. Параметры метода генерации сигнала разности мгновенных фаз ФПГ и КИГ в LF-диапазоне

Параметры	Значения
α_{An}	60
α_{Cat}	15
T_{An}	0.06
T_{Cat}	0.32
b_{An}	0.22
b_{Cat}	0.22
s_{An}	10
s_{Cat}	10
$\omega_0, \Gamma\text{Ц}$	1
$k_{VLF}^{КИГ}, \text{с}$	0.047
$k_{LF}^{КИГ}, \text{с}$	0.0218
$k_{HF}^{КИГ}, \text{с}$	0.035
$k_{VLF}^{\Phi\Pi\Gamma}, \text{с}$	2.65
$k_{LF}^{\Phi\Pi\Gamma}, \text{с}$	1.65
$k_{HF}^{\Phi\Pi\Gamma}, \text{с}$	2.41

1.3.4 Метод диагностики синхронизации контуров вегетативной регуляции ССС

Выявление интервалов фазовой синхронизации между LF-колебаниями, связанных с вегетативной регуляцией кровообращения проводилось при помощи подхода, предложенного в [43]. Первым этапом алгоритма был расчет временного ряда КИГ. Следуя рекомендациям [63], неэквидистантные временные ряды КИГ были интерполированы с использованием β -сплайнов, а затем повторно выполнялась дискретизация интерполированных данных с частотой дискретизации 5 Гц. Временные ряды КИГ и ФПГ фильтровались с помощью прямоугольного полосового фильтра с полосой пропускания 0.05–0.15 Гц [63]. К отфильтрованным сигналам применялось преобразование Гильберта для получения мгновенных фаз. Для обнаружения интервалов фазовой синхронизации рассчитывался наклон разности фаз. Если наклон был меньше порогового значения $|\alpha|$, интервал считался интервалом синхронизации. Для борьбы со стохастическими колебаниями были исключены интервалы синхронизации менее l секунды. Для повышения чувствительности и специфичности алгоритм [43] был модифицирован и теперь отслеживает также длительность интервалов асинхронного поведения. Если интервал был короче n секунд, он объединялся с соседними синхронными интервалами.

1.3.5 Средняя фазовая когерентность

Для сравнения фаз эталонной модели $\varphi_{LF}^{\text{ФПГ}}(t)$ и $\varphi_{LF}^{\text{КИГ}}(t)$ с фазами LF-колебаний, извлеченных из модельных сигналов КИГ и ФПГ, мы использовали средний индекс фазовой когерентности [75]. Он был рассчитан для всего ряда следующим образом:

$$\rho = \left| \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N e^{j(\varphi_1(t_n) - \varphi_2(t_n))} \right| \quad (1.10)$$

где j – мнимая единица, N – количество точек во временном ряду, $\varphi_1(t_n)$ и $\varphi_2(t_n)$ – фазы. Индекс $\rho = 1$ означает полную синхронизацию, $\rho = 0$ соответствует равномерному распределению разностей фаз, т.е. некогерентным фазам.

1.4 Определение оптимальных параметров и тестирование метода диагностики фазовой синхронизации

Временные ряды и спектры мощности сгенерированных сигналов показаны на рисунке 1.3.

На рисунках 1.3а–г показано, что метод воспроизводит формы экспериментальных сигналов ЭКГ, ФПГ и КИГ. Модель, однако, не учитывает шумы измерений или изменения формы комплекса PQRSST или волн ФПГ. Спектры мощности экспериментального и модельного временных рядов показаны на рисунке 1.3д и е соответственно. Модель воспроизводит колебания в диапазонах VLF, LF и HF. Параметры модели также позволяют осуществлять независимую настройку спектральной плотности мощности в диапазонах частот VLF, LF и HF. С помощью автоматизированного алгоритма спектральная плотность мощности модельной КИГ подгонялась под средние экспериментальные данные с погрешностью менее 1%. Мощность была установлена на уровне 334 мс^2 , 308 мс^2 и 309 мс^2 в диапазонах VLF, LF и HF соответственно.

Аналогичным образом, спектральная плотность мощности в диапазонах VLF, LF и HF сигнала ФПГ также была настроена так, чтобы соответствовать экспериментальным значениям отношения между спектральной плотностью мощности в соответствующем диапазоне частот и областью вокруг частоты сердечных сокращений ($\omega_0 - 0.1$; $\omega_0 + 0.1$ Гц). Средние модельные и экспериментальные значения этих отношений составили 1.34, 3.53 и 3.05 для диапазонов VLF, LF и HF соответственно.

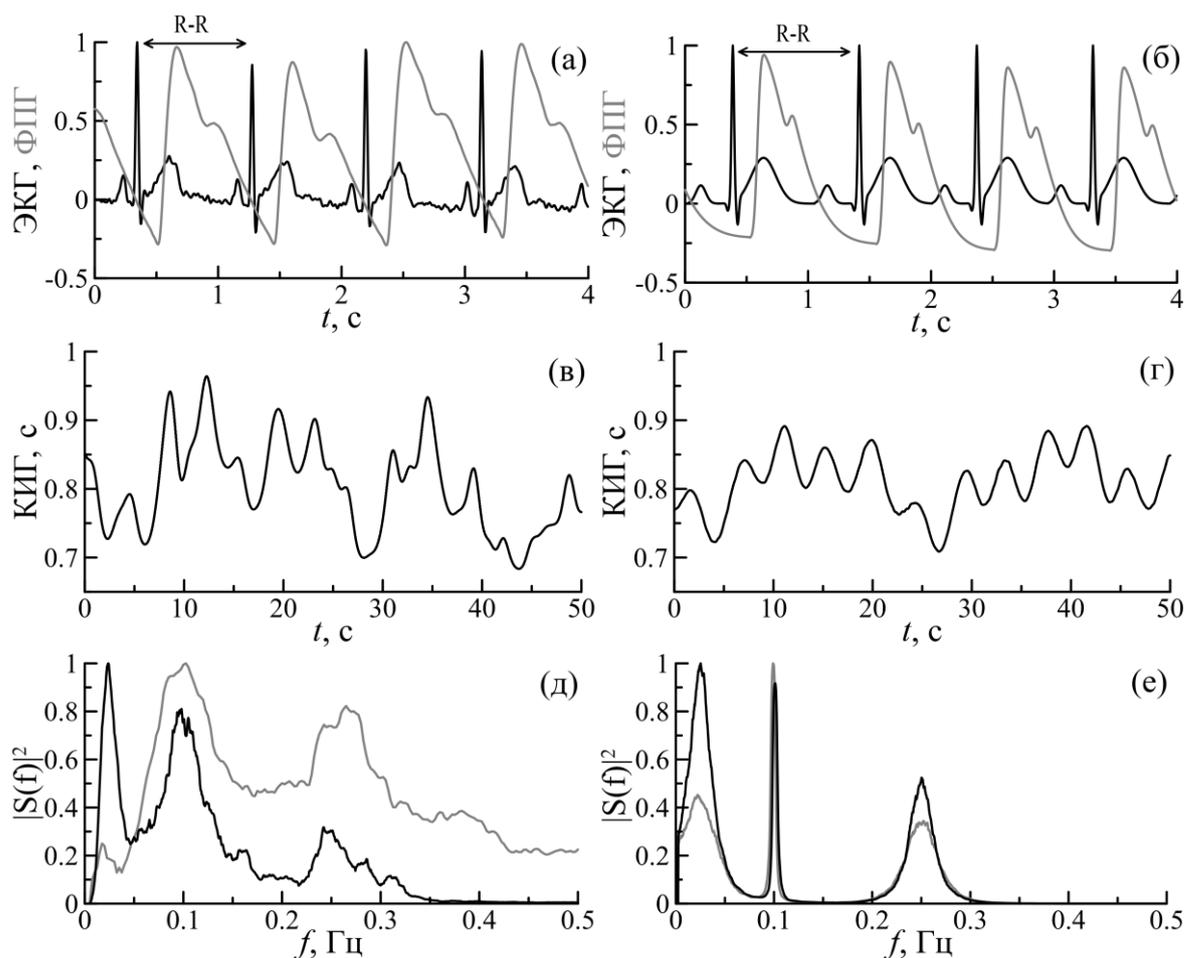


Рис. 1.3. Модельные и экспериментальные временные ряды и спектры мощности: а - экспериментальная ЭКГ (черный) и ФПГ (серый), б - модельная ЭКГ (черный) и ФПГ (серый), в - экспериментальный КИГ, г - модельный КИГ, д - экспериментальные спектры мощности КИГ (черный) и спектры мощности ФПГ (серый), е - модельные спектры мощности КИГ (черный) и спектры мощности ФПГ (красный).

Для проверки метода, предложенного в [43], были сгенерированы 100 наборов модельных сигналов ЭКГ и ФПГ длительностью каждый по 20 минут (120 характерных периодов LF-колебаний). На рисунке 4 показаны примеры разности фаз LF-колебаний сигналов КИГ и ФПГ эталонной модели и разности фаз, оцененных эмпирически по данным. Средняя фазовая когерентность между фазами эталонной модели и фазами, извлеченными из временных рядов модели, составила 0.95 ± 0.01 (среднее значение \pm стандартная ошибка) для ФПГ и 0.95 ± 0.01 для КИГ.

Были протестированы различные наборы параметров $(b, |\alpha|, l, n)$ при применении метода к сгенерированным сигналам ЭКГ и ФПГ. Для параметра b , который представляет собой ширину окна сглаживания, были протестированы значения от 5 с (соответствует половине характерного периода LF-колебаний) до 90 с с шагом 5 с; для параметра $|\alpha|$, представляющего собой пороговое значение наклона аппроксимирующей линии, были протестированы значения от 0.001 до 0.3 с шагом 0.001; для параметра l , представляющего собой минимальную длину синхронного интервала, задавался диапазон от 6 с до 20 с с шагом 1 с; для параметра n , обозначающего минимальную длину асинхронного интервала, задавался диапазон от 0 с до 7 с с шагом 1 с. Полученная ROC кривая представлена на рисунке 5. Площадь под кривой (AUC) составила 0.75. Параметры, соответствующие точке ROC-кривой, наиболее близкой к идеальному классификатору [$FPR = 0$, $TPR = 1$], составили: $b = 20$ с, $|\alpha| = 0.023$, $l = 10$ с и $n = 3$ с. При таком наборе параметров чувствительность составила 0.69, а специфичность 0.60.

Также был протестирован немодифицированный метод из [43]. Полученная ROC кривая также показана на рисунке 5. AUC составила 0.71. При использовании подобранных оптимальных параметров чувствительность составила 0.64, а специфичность – 0.63.

Когда чувствительность была зафиксирована на уровне 0.70, немодифицированный метод показал специфичность равную 0.54, а модифицированный метод – 0.59. Когда чувствительность была зафиксирована

на уровне 0.90, немодифицированный метод показал специфичность равную 0.34, а модифицированный метод – 0.37. При использовании метапараметров, предложенных в [43] ($b = 13$ с, $|\alpha| = 0.01$, $l = 16$ с), немодифицированный метод продемонстрировал чувствительность 0.28 и специфичность 0.84, модифицированный метод продемонстрировал чувствительность 0.29 и специфичность 0.84.

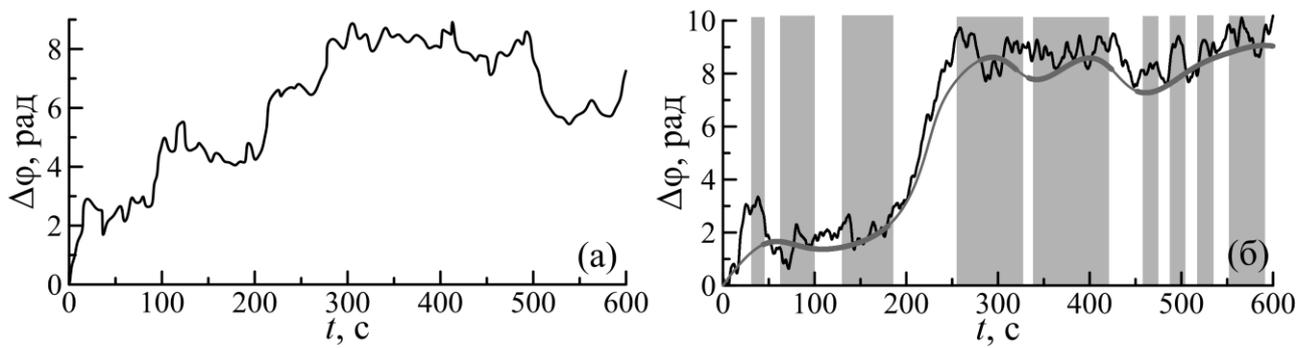


Рис. 1.4. Временные ряды разностей между фазами низкочастотных колебаний КИГ и ФПГ: а - экспериментальная разность фаз, б - модельные разности фаз, где сгенерированная разность фаз показана черным цветом, серым цветом показана разница фаз, извлеченная из сгенерированных сигналов ФПГ и КИГ, широкие серые сегменты соответствуют обнаруженным интервалам фазовой синхронизации. Серые полосы обозначают истинные интервалы синхронизации.

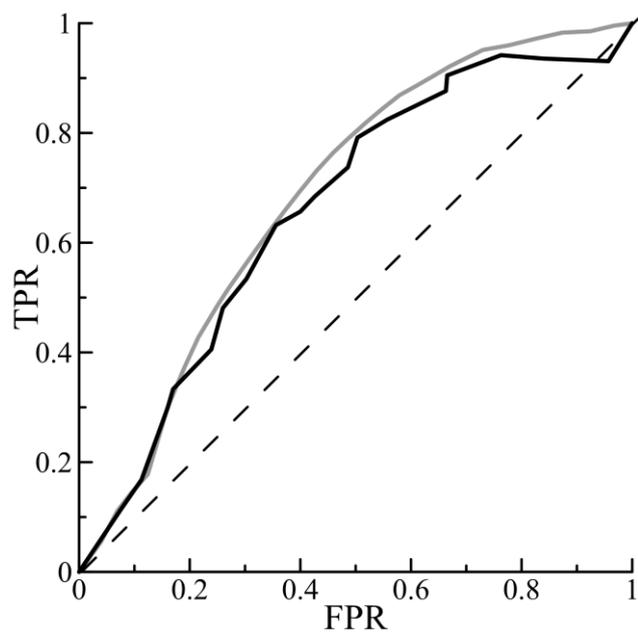


Рис. 5. ROC кривые для немодифицированного метода (черная линия) и модифицированного и усовершенствованного метода (серая линия)

1.5 Выводы по первой главе

Был разработан метод генерации модельных сигналов ЭКГ и ФПГ с заданными и, следовательно, априорно известными фазами низкочастотных колебаний, связанных с вегетативной регуляцией сердечного ритма и артериального давления. Также был предложен метод генерации разности фаз низкочастотных колебаний. На основе разработанных моделей сформирован тестовый набор данных, состоящий из сигналов, воспроизводящих статистические и спектральные характеристики реальных сигналов ЭКГ, ФПГ и КИГ, включая неравномерное чередование интервалов синхронизации и десинхронизации между LF-колебаниями в ФПГ и КИГ. Предложенный ранее метод диагностики фазовой синхронизации между вышеупомянутыми LF-колебаниями был модифицирован и протестирован на наборе модельных данных. Параметры метода были уточнены для достижения большей точности. Усовершенствованный метод достиг чувствительности 0.69, специфичности 0.60 и AUC 0.75 при использовании следующих метапараметров: $|\alpha| = 0,023$, $b = 20$ с, $l = 10$ с и $n = 3$ с. Результаты улучшились, поскольку немодифицированный подход достиг чувствительности 0.64, специфичности 0.63 и AUC 0.71. Результаты показывают, что точность метода ниже, чем предполагалось ранее, но эта оценка более достоверная из-за более точного моделирования реальной процедуры обработки данных, включая фильтрацию широкополосных экспериментальных сигналов и введение фаз. с помощью преобразования Гильберта.

ГЛАВА 2. МЕТОД ДИАГНОСТИКИ УЧАСТКОВ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

2.1 Введение

Анализ нестационарных сигналов различной природы, в частности диагностика синхронного поведения связанных систем, является важной задачей современной нелинейной динамики [76]. Однако анализ временных рядов сложных систем, сигналы которых отличают нестационарность, хаотическая динамика, наличие стохастических составляющих различной природы, требует разработки узконаправленных методов, ориентированных на работу с конкретными объектами. Важными примерами таких объектов являются системы биологической природы, в частности элементы сердечно-сосудистой системы человека.

Для решения целого ряда фундаментальных и прикладных задач медицины и физиологии при многочасовом наблюдении или проведении физиологических тестов необходимо мониторинг состояния элементов системы кровообращения с помощью компактных носимых устройств с анализом данных в реальном времени. Такие устройства обычно оснащаются малогабаритными низкопотребляющими микропроцессорами [77]. Это обеспечивает решение целого ряда исследовательских и прикладных задач скрининг диагностики, которые не могут быть решены с помощью более мощных в вычислительном плане, но крупногабаритных устройств [79]. Такие процессоры отличаются низкоразрядная (часто 8-битная) арифметика, отсутствие аппаратной поддержки работы с вещественными числами, низкая тактовая частота [77-78]. Описанные аппаратно-программные системы требуют разработки специализированных методов анализа данных, отличающихся невысокой вычислительной сложностью.

Другой важной проблемой при развитии методов анализа сигналов сложных систем биологической природы является выбор значений свободных параметров методов. В общем случае точность и эффективность практического

применения методов анализа биомедицинских сигналов тем выше, чем меньше свободных параметров необходимо эмпирически подбирать. Эффективному использованию таких методов значительно способствует априорная оценка значений свободных параметров, которая возможна в случае, если параметру удастся придать физический смысл.

Ранее коллегами был предложен метод диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения [43]. Метод показал свою эффективность для решения фундаментальных задач физиологии и прикладных задач медицинской диагностики. Однако подход реализуется в виде относительно сложного в вычислительном плане алгоритма, априорная оценка значений свободных параметров которых затруднительна и потребовала проведения специализированных статистических тестов [80].

В ходе работы был разработан метод диагностики фазовой синхронизации исследуемых контуров регуляции в реальном времени, проведена его модификация для повышения чувствительности диагностики и проведено их сопоставление с предложенным ранее подходом в ходе анализа тестовых сигналов. Сопоставление методов осуществляется в ходе статистического анализа. Для этого была использована методика приготовления ансамбля тестовых данных, воспроизводящих статистические свойства экспериментальных разностей фаз контуров вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы человека, описанная в первой главе.

2.2 Экспериментальные данные

Разработанный и предложенный ранее методы направлены на изучение фазовой синхронизации подсистем вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса сосудов сердечно-сосудистой системы человека, имеющих характерную частоту в диапазоне от 0.05 до 0.15 Гц. Для настройки и тестирования разработанных методов необходимо приготовление тестовых данных. Данные должны отражать характерные особенности экспериментальных данных, полученных от реальных исследуемых систем.

Для генерации тестовых временных реализаций мгновенных разностей фаз использовался подход аналогичный [42, 80]. Статистические свойства полученных тестовых рядов близки к экспериментальным данным, однако для них доступна априорная информация о расположении участков синхронизации и методика позволяет сгенерировать статистический ансамбль необходимого размера, содержащий реализации требуемой длительности.

Модель формирует тестовые данные, воспроизводя статистику распределений длительностей участков синхронного и несинхронного поведения, полученную из экспериментальных данных. Также учитывается распределение флуктуаций мгновенных частот колебаний и спектральные свойства фазовых шумов. При генерации данных моделью были заданы характерные частоты колебаний около 0.1 Гц аналогично экспериментальным данным.

Статистика, необходимая модели для построения тестовых реализаций, оценивалась по выборке экспериментальных данных, полученных от 23 испытуемых без признаков патологий системы кровообращения (мужчины 30±5 лет). Производилась синхронная регистрация сигналов электрокардиограммы (ЭКГ) в I стандартном отведении по Эйнтховену и фотоплетизмограммы (ФПГ, регистрируемый оптопарой в инфракрасном свете сигнал объемного кровенаполнения сосудов) с дистальной фаланги безымянного пальца левой руки в состоянии покоя с частотой дискретизации 250 Гц при разрешении 14 бит. Регистрация осуществлялась сертифицированным серийным прибором Энцефалан-ЭЭГР-19/26 (Медиком МТД, Россия) [71]. В соответствии с методическими рекомендациями [81] из сигнала ЭКГ выделялся сигнал кардиоинтерваллограммы – длительность последовательных интервалов между R-пиками ЭКГ. При помощи интерполяции кубическими β -сплайнами из неэквидистантной кардиоинтерваллограммы синтезировался эквидистантный сигнал кардиоинтерваллограммы (КИГ) с частотой дискретизации 5 Гц. Сигналы КИГ и ФПГ фильтровались полосовым фильтром в полосе частот [0.06, 0.14] Гц для

выделения частот, отражающих активность вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Частота дискретизации полученного ФПГ сигнала уменьшалась до 5 Гц при помощи децимации. Мгновенные фазы колебаний исследуемых систем выделялись из КИГ и ФПГ при помощи преобразования Гильберта, после чего вычислялась мгновенная разность фаз $\Delta\varphi(t)$ [76].

Границы участков фазовой синхронизации определялись с использованием метода, предложенного в [43], после чего оценивались границы участков фазовой синхронизации и оценивались функции плотности распределения вероятностей длительностей несинхронных P^{lds} и синхронных участков P^{ls} . Для интервалов несинхронного поведения оценивались распределения расстройек мгновенных частот колебаний $P^{\Delta f}$.

Полученные по экспериментальным данным распределения $\Delta\varphi(t)$ аппроксимировались с помощью сдвинутых β -распределений: $d\beta(a, b)+m$, где a , b , d , m – параметры распределения [82]. Значения, полученные в результате аппроксимации методом максимального правдоподобия, представлены в табл. 2.1.

Фазовый шум представлял собой остатки модели скользящего среднего сигнала $\Delta\varphi(t)$ (результат вычитания из $\Delta\varphi(t)$ скользящего среднего с окном шириной 20 с). Полученный фазовый шум имеет распределение, близкое к нормальному. Дисперсия шума составила 0.02 ± 0.01 (указана со стандартным отклонением).

Фазовый шум для генерации тестовых данных с помощью предложенной статистической модели создавался фильтрацией винеровского процесса фильтром с амплитудно-частотной характеристикой, воспроизводящей средний (по используемому экспериментальному ансамблю реализаций) профиль спектра мощности фазового шума. Иллюстрация работы методики приготовления тестовых данных приведена на рис. 1.1.

На рис. 1.1 пунктирной линией представлен пример экспериментальной разности фаз, а сплошной линией – примеры реализации разностей фаз модели. Черным обозначены участки несинхронного поведения, а красным – участки

синхронизации. Границы участков в синтетических рядах заранее известны благодаря методике создания рядов.

Таблица 2.1. Параметры β -распределений, аппроксимирующие функции плотности распределения вероятности (ФПРВ) экспериментальных данных

ФПРВ	a	b	d	m
P^{ls}	1.00	7.00	348	10.0
P^{lds}	1.00	9.50	336	0.0
$P^{\Delta f}$	1.85	1.16	0.025	-0.003

2.3 Методы диагностики участков фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения

2.3.1 Известный метод диагностики синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения

Ранее нашей научной группой был предложен метод диагностики участков фазовой синхронизации по сигналам сердечно-сосудистой системы человека. Метод основывается на линейной аппроксимации мгновенной разности фаз $\Delta\varphi(t)$ в скользящем окне шириной b_a . В окне производится линейная аппроксимация $\Delta\varphi(t)$ и оценивается угловой коэффициент наклона аппроксимирующей прямой α_i . Участок диагностируется как интервал фазовой синхронизации, если его длительность не менее l_a и выполняется условие $|\alpha_i| \leq |\alpha_0|$, где α_0 – фиксированное пороговое значение [43].

Данный подход имеет три свободных параметра – b_a , α_0 и l_a , априорная оценка которых затруднительна. Поэтому подбор их значений проводился в ходе анализа реализаций эталонных нелинейных осцилляторов, характер динамики которых отличается от таковой для экспериментальных сигналов сердечно-сосудистой системы и в ходе статистических тестов [80]. Метод имеет квадратичную вычислительную сложность $O(N^2)$, что обусловлено использованием метода наименьших квадратов. То есть количество операций сложения и умножения, используемых для алгоритмической реализации метода, пропорционально квадрату длины анализируемой временной реализации N . Также метод требует проведения расчетов с использованием арифметики с плавающей точкой. Возможна перенормировка задачи для реализации на процессорах с целочисленной арифметикой, однако в этом случае необходимо увеличить разрядность переменных, хранящих результаты промежуточных вычислений, что значительно снижает эффективную скорость вычислений на низкопотребляющих 8-битных процессорах [83]. Коллегами была показана принципиальная возможность реализации данного метода для анализа данных в реальном времени [85]. Однако вычислительная сложность

алгоритма ограничивает возможности эффективной практической реализации такого анализа.

2.3.2 Метод диагностики синхронизации в реальном времени

Разработанный в ходе выполнения диссертационной работы метод предполагает усреднение значений мгновенной разности фаз $\Delta\varphi(t)$ в скользящем окне шириной w . Пусть h_i – усредненное значение $\Delta\varphi(t)$ для i -го окна. Окно с номером i во временной области диагностируется как интервал фазовой синхронизации, если $\Delta h_i = |h_i - h_{i-1}| < h$, (1) где h – фиксированное пороговое значение, свободный параметр. Усреднение в скользящем окне позволяет сгладить высокочастотные флуктуации $\Delta\varphi(t)$, обусловленные измерительными шумами и помехами различной природы. Амплитудно-частотная характеристика фильтра скользящего среднего известна [85]. Поэтому ширина окна может быть оценена на основе предварительного анализа спектральных свойств фазовых шумов.

Приращение усредненной разности фаз Δh_i имеет смысл изменения мгновенной разности фаз за период, равный сдвигу окна Δw . На участке синхронного поведения Δh_i будет близко к нулю, что для зависимости $\Delta\varphi(t)$ соответствует пологому участку, интервалу фазовой синхронизации (рис. 2.2). На участке асинхронного поведения Δh_i будет принимать значения, отличные от нуля и превышающие h . Предварительная оценка значения h может быть сделана из физических соображений как $(0, \pi/2)$ [76] и зависит от уровня остаточных флуктуаций разности фаз после усреднения.

На рис. 2.2 представлен пример расчета усредненных мгновенных разностей фаз h_i и их разностей Δh_i . Перекрытие окон Δw равно половине ширины окна w . Видно, что Δh_i для несинхронных участков принимает большее значение, чем для участков синхронизации. Предложенный метод ориентирован на выявление интервалов фазовой синхронизации по нестационарным данным, для которых характерно чередование интервалов синхронного и несинхронного поведения, например, в связи с модуляцией коэффициента связи между системами.

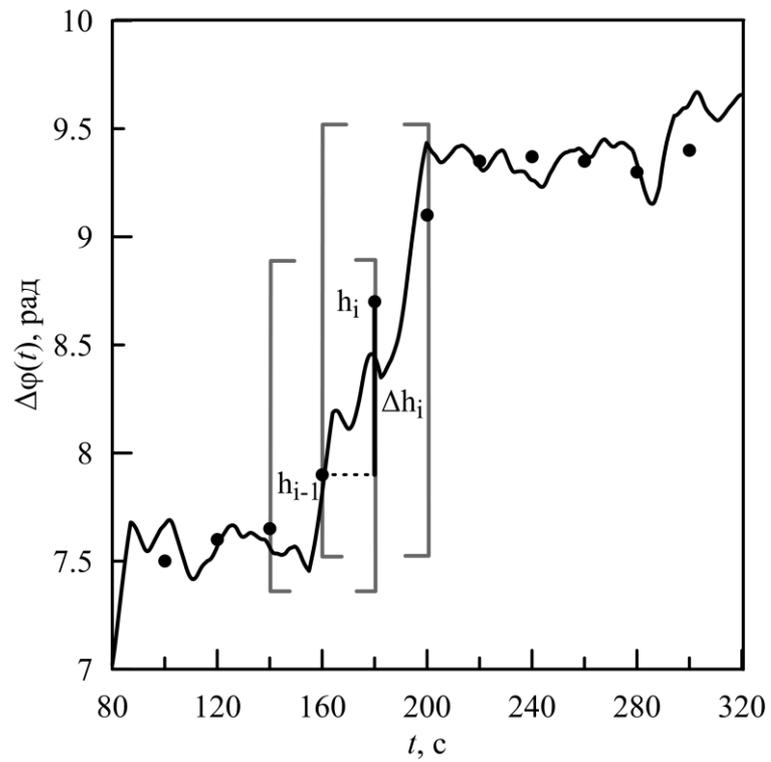


Рис. 2.2 Иллюстрация предложенного метода. Точки – значения h_i усредненной в окнах мгновенной разности фаз $\Delta\varphi(t)$. Примеры двух окон шириной w во временной области, сдвинутые на Δw , отмечены на рисунке скобками [].

2.3.3 Модификация метода диагностики синхронизации в реальном времени

В ходе выполнения диссертационной работы была предложена модификация разработанного метода для повышения чувствительности метода, заключающаяся в постобработке детектированных участков фазовой синхронизации. Обработка заключалась в отслеживании минимальной длины несинхронных участков. Если длина несинхронного участка оказывалась меньше свободного параметра n , то этот участок считался некорректно определенным и переопределялся как участок синхронного поведения. Параметр n может быть оценен исходя из априорной информации об изучаемом объекте. Оценка минимальной длины несинхронного поведения может быть реализована в виде алгоритма реального времени, что позволяет использовать модификацию совместно с предложенным методом на низкопотребляющих малогабаритных приборах в реальном времени.

2.4 Сопоставление чувствительности и специфичности методов

Сопоставление методов диагностики синхронизованности проводилось при помощи описанной статистической модели генерации временных реализаций тестовых данных. Свойства тестовых данных соответствовали экспериментальным реализациям. Длительность каждой записи составляла 5000000 отсчетов (1000000 с при частоте дискретизации 5 Гц), что соответствует около 100000 характерных периодов колебаний.

Подбор параметров метода для анализа сложных экспериментальных сигналов является нетривиальной задачей, которая требует учета особенностей исследуемых систем. Также выбор свободных параметров всегда является компромиссом между требованиями к высокой чувствительности метода и вероятности возникновения ошибок II рода (ложноположительные выводы, величина, обратная специфичности). В ходе сопоставления параметры методов перебирались в широких диапазонах с оценкой чувствительности и специфичности.

Имея априорную информацию о положении участков синхронизации, были построены ROC-кривые (Receiver Operating Characteristic) (рис. 2.3). При их построении на плоскости по оси абсцисс откладывалась вероятность ошибок II рода (ложная детекция синхронизации на априори несинхронном интервале), по оси ординат откладывалась чувствительность (вероятность детекции интервала синхронизации там, где он априори имеется). Каждая точка на данной плоскости строится как значение с наилучшей чувствительностью для фиксированной вероятности ошибок II рода при переборе значений свободных параметров метода в диапазоне значений.

В ходе тестирования параметры методов перебирались в указанных ниже диапазонах.

Для метода, разработанного ранее, $\alpha_0 \in [0; 0.1]$ и перебиралось с шагом 0.001. Значение α_0 соответствует горизонтальному участку разности фаз, а $\alpha_0 = 0.1$ соответствует росту $\Delta\varphi(t)$ на π радиан за характерный период. Ширина скользящего окна b_α перебиралась в диапазоне [1; 40] секунд с шагом 1 секунда. Минимальная длительность интервала синхронизации l_α перебиралась в диапазоне [5; 15] секунд с шагом 1 секунда. Сдвиг скользящего окна равен времени выборки (0.2 секунды).

Для разработанного метода значение порога h изменялось в диапазоне [0; $\pi/2$] радиан с шагом 0.001. Ширина скользящего окна w перебиралась в диапазоне [1; 40] секунд (до 4 характерных периодов колебаний) с шагом 1 секунда. Сдвиг скользящего окна Δw перебирался в диапазоне [0.2; 10] секунд с шагом 0.2 секунды.

Для количественного сопоставления результатов ROC-анализа рассчитывался распространенный индекс AUC (Area Under the Curve – площадь под кривой). Максимальное значение $AUC=1$ соответствует идеально работающему методу: все интервалы синхронизации выявлены точно, ложноположительных детекций нет. Значение $AUC \leq 0.5$ соответствует ситуации, когда при любом наборе свободных параметров детектируется не более половины интервалов синхронизации, при этом ложноположительно

детектируется не менее половины несинхронных участков. Для предложенного ранее метода AUC составило 0.91, для разработанного в рамках диссертации подхода AUC оказалось равно 0.90, а для модификации метода AUC составило 0.91.

Таким образом, в ходе сопоставления было показано, что предложенный метод обеспечивает близкие значения чувствительности и специфичности, что и известный ранее подход. Из рис. 2.3 видно, что обеспечение чувствительности на уровне 0.99 нецелесообразно для обоих подходов, так как в этом случае вероятны ложноположительные выводы для примерно половины несинхронных участков реализаций. Однако при чувствительности на уровне 0.90 оба метода обеспечивают вероятности ложноположительной детекции, не превышающие 0.3, что обычно считается приемлемыми показателями для медицинской диагностики [86-87].

Для практического использования методов по результатам ROC-анализа часто выбирают наборы параметров, соответствующие точке ROC-кривой, наиболее близкой к точке с $TPR = 1$ и $FPR = 0$ [88]. В этой точке предложенный модифицированный подход демонстрирует значения $TPR = 0.886$, $FPR = 0.197$ (рис. 2.3). Соответствующие значения свободных параметров составляют: $w = 115$ дискретных отсчетов (2.3 характерных периодов колебаний), сдвиг окна $\Delta w = 7$ дискретных отсчетов (0.14 характерных периодов колебаний) $h = 0.036$ (рад), $l = 65$ дискретных отсчетов (1.3 характерных периодов колебаний), $n = 25$ дискретных отсчетов (0.5 характерных периодов колебаний). Для известного метода, основанного на линейной интерполяции: $TPR = 0.883$, $FPR = 0.212$. Для предложенного метода без модификации: $TPR = 0.897$, $FPR = 0.202$.

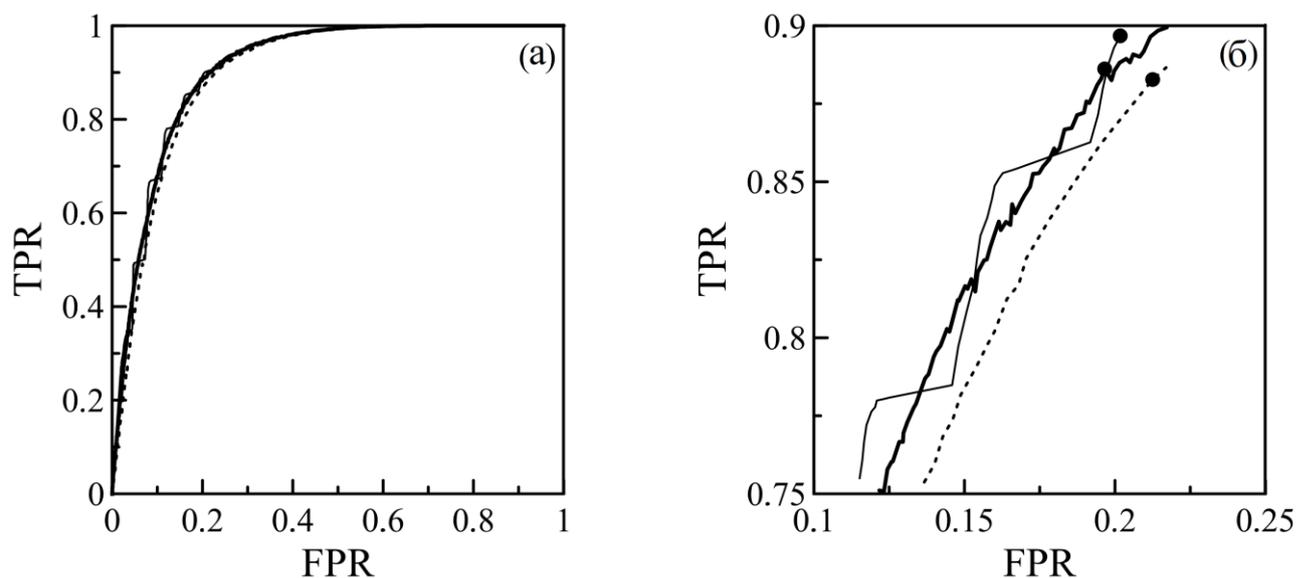


Рис. 2.3 Результаты сопоставления методов в ходе анализа тестовых данных, воспроизводящих статистические свойства сигналов биологической природы: а – ROC-кривые, построенные в ходе перебора параметров методов, б – увеличенный фрагмент на участке минимального расстояния от ROC-кривых до точки в $TPR=1$, $FPR=0$. Толстая линия – предложенный модифицированный метод, тонкая линия – известный метод, основанный на интерполяции разности фаз, пунктирная линия – известный метод анализа в реальном времени. Точками указаны минимальные расстояния от кривых до точки $[0, 1]$ (оптимальные значения).

2.5 Сопоставление вычислительной сложности методов

При решении задачи построения носимой малогабаритной аппаратно-программной системы скрининг-анализа данных в реальном времени важную роль приобретает вычислительная сложность метода.

В известном ранее подходе для вычисления показателя α_i в окне из w выборок необходимо было произвести $2w+4$ операций умножения и $4w+2$ операции суммирования. При этом окно принципиально сдвигается на одну единицу дискретного времени, что обеспечивает квадратичную вычислительную сложность $O(N^2)$. Для расчета коэффициентов аппроксимирующей прямой необходимо постоянно хранить в памяти w значений временной реализации.

В предложенном методе для расчета Δh_i в таком же окне необходимо провести лишь w операций суммирования. Усреднение в скользящем окне является линейной операцией и может быть оптимизировано даже в случае сдвига с частичным перекрытием окна $\Delta w < w$ (например, с использованием метода расчета частичных сумм [89]). Таким образом, предложенный метод обеспечивает линейную вычислительную сложность порядка $O(w)$.

Для сопоставления вычислительной сложности предложенного в данной работе и известного методов была оценена зависимость времени анализа τ (мс) от длительности реализации (рис. 2.4(а)). Для этого методы были реализованы на языке Python 3. Тесты проводились на базе персонального компьютера, работающего под управлением операционной системы Windows 10, процессор: Core i5-11600, объем оперативной памяти составлял 8 Гб. Во время тестирования никакие другие программы, кроме стандартных системных служб, не были запущены. Длительность реализации в ходе тестирования изменялась от 500000 дискретных отсчетов до 5000000 с шагом 500000. Длительность окна w во временной области для обоих методов в этом случае составляла 100 дискретных отсчетов (2 характерных периода колебаний), сдвиг окна – один дискретный отсчет. Для тестирования методов использовались одни и те же временные реализации. В ходе тестирования было выявлено, что

при анализе временной реализации длительностью 500000 отсчетов время работы программы, реализующей предложенный метод, составило 35.9 мс, а известный метод – 7339.2 мс. То есть предложенный метод демонстрировал в 200 раз более высокое быстродействие. При анализе реализации длительностью 5000000 отсчетов время работы программы, реализующей предложенный метод, составило 312.2 мс, а известный метод – 76742.2 мс, отношение составило 245.8.

Также проводилось сопоставление времени работы методов ω (мс) в зависимости от длительности скользящего во временной области окна w при фиксированной длине реализации в 500000 дискретных отсчетов (рис. 2.4(b)). Анализировалась одна и та же реализация, размер окна перебирался от 50 до 500 отсчетов (от 1 до 10 характерных периодов колебаний).

В результате было показано, что при $w = 50$ дискретных отсчетов время работы программы, реализующей предложенный метод, составило 5.9 мс, а известный метод – 3626.6 мс, отношение составило 614.7. При $w = 500$ время работы программы, реализующей предложенный метод, составило 48.4 мс, а известный метод – 34992.3 мс, отношение составило 773.0.

Нелинейный характер зависимостей на рис. 2.4 объясняется оптимизацией использования оперативной памяти, реализуемой модулями Python 3.

Известный ранее и предложенный метод имеют по три свободных параметра. Уменьшение количества таких параметров в известном подходе вызывает принципиальные затруднения. При этом реализация предложенного метода с априорно зафиксированным сдвигом окна $\Delta w = w$ (без перекрытия окон во временной области) позволяет ограничиться двумя свободными параметрами: w и h . Их значения, в отличие от известного подхода, могут быть оценены из априорных физических соображений. Такая реализация позволяет отказаться от использования буфера для хранения данных, что уменьшает использование оперативной памяти микропроцессора и дополнительно снижает вычислительную сложность алгоритма. При такой реализации метода оценки вероятности ошибок II рода несколько растут, оказываясь равными: 0.37

(чувствительность 0.90) и 0.25 (чувствительность 0.7). Таким образом, статистические свойства предложенного метода и в этом случае остаются удовлетворительными для решения задач медицинской диагностики при существенном приросте вычислительной эффективности, что допускает диагностику синхронизации в реальном времени на базе низкопотребляющих микроконтроллеров с 8-битной архитектурой.

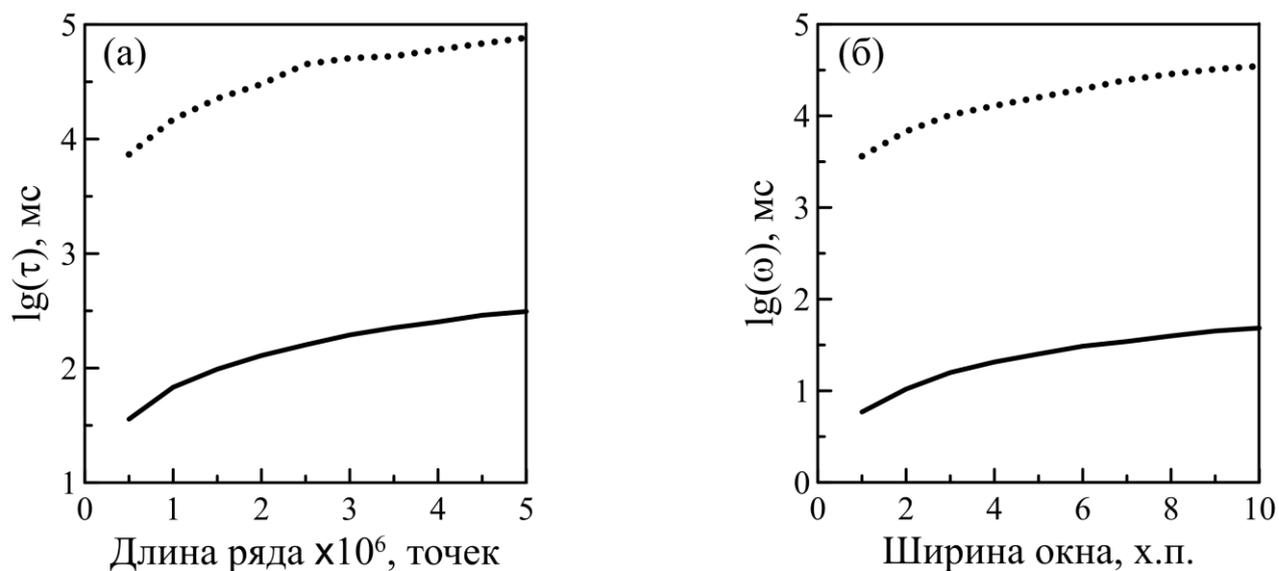


Рис. 2.4 Результаты сопоставления времени работы программ, реализующих известный подход, основанный на аппроксимации (точечная линия), и предложенного в данной работе модифицированного метода (тонкая линия): а – при анализе временных реализаций различной длины, б – при анализе реализации фиксированной длины в 50000 отсчетов при переборе длины окна, скользящего во временной области (приведено в единицах характерных периодов колебаний (х.п.))

2.6 Выводы по второй главе

Предложен метод диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения в реальном времени. Проведено сравнение предложенного подхода и известного метода диагностики синхронизации этих контуров, возможности которого были показаны в ходе решения фундаментальных и прикладных задач физиологии и медицины. Сопоставление методов проведено в ходе ROC-анализа с перебором свободных параметров методов. Анализ производился для искусственных реализаций, воспроизводящих статистические свойства сигналов исследуемых систем, для которых априорно были известны моменты времени, соответствующие участкам фазовой синхронизации.

Показано, что статистические свойства известного и разработанного подходов близки. Получены значения свободных параметров, соответствующих различным значениям чувствительности и вероятности появления ошибок II рода.

При одинаковых значениях чувствительности предложенный подход демонстрирует близкие значения специфичности, удовлетворительные для решения задач медицины и физиологии. При этом предложенный метод отличается существенно меньшей вычислительной сложностью ($O(w)$ против $O(N^2)$ для известного подхода), допуская значительную дополнительную оптимизацию как по быстродействию, так и по использованию памяти. Он может быть реализован для анализа экспериментальных данных в реальном времени на базе низкопотребляющих малогабаритных процессоров, не имеющих аппаратной поддержки арифметических операций с плавающей точкой. Сделанные оценки указывают, что подход может быть реализован даже на базе 8-битных микроконтроллеров Microchip (Atmel) AVR, отличающихся сверхнизким энергопотреблением и оптимальным для использования в малогабаритных эргономичных носимых устройствах.

ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ СИГНАЛА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ИЗ СИГНАЛА ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

3.1. Введение

Организм человека – сложная нелинейная система высокой размерности. Регуляция работы его элементов обеспечивается согласованной работой множества контуров нервной и гуморальной регуляции. Гибкая подстройка работы сердечно-сосудистой системы под текущие потребности организма обеспечивается как гуморальными факторами, так и двойной иннервацией от симпатической и парасимпатической ветвей вегетативной нервной системы при участии различных колебательных процессов, отражающих активность подсистем вегетативной регуляции, активно взаимодействующих друг с другом [90].

Для контроля состояния организма возможна и важна количественная оценка особенностей индивидуальной и коллективной динамики подсистем нервной регуляции с помощью анализа низкочастотных спектральных составляющих в сигналах сердечно-сосудистой системы [65, 67, 81].

Синхронизация колебаний в полосе от 0.05 до 0.15 Гц в ритме сердца и периферическом кровообращении является важной физиологической особенностью организма человека, позволяющая ему адаптироваться и саморегулироваться [91]. Степень этой синхронизации указывает на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС): у пациентов контуры вегетативной регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса артериальных сосудов демонстрируют более редкие эпохи синхронизации по сравнению со здоровыми людьми, что может указывать на частичное функциональное разобщение механизмов вегетативной регуляции кровообращения [66].

Ранее был предложен новый показатель оценки степени синхронизованности 0.1 Гц колебаний, ориентированный на анализ нестационарных сигналов биологической природы – суммарный процент

фазовой синхронизации S [43]. С помощью разработанного индекса были получены новые фундаментальные сведения о внутреннем устройстве и особенностях взаимодействия вегетативной регуляции ССС человека [67, 92], а также показана его практическая важность для решения задач диагностики и персонализированной терапии патологий кровообращения [65, 93-94].

Для массового внедрения анализа с процента фазовой синхронизации необходима разработка аппаратно-программных систем и методов, позволяющих анализировать сигналы ССС в реальном времени. В предыдущих исследованиях был получен ряд результатов в данном направлении [95-96]. Важным шагом при создании компактных массовых и эргономичных диагностических устройств является переход от анализа синхронизации по паре одн+овременно регистрируемых сигналов: электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограммы (ФПГ) к оценке S по унивариантному сигналу ФПГ. Принципиальная возможность этого была показана ранее в [97], однако систематических исследований с сопоставлением различных способов выделения из ФПГ информации о динамике сердечного ритма и выбором значений свободных параметров таких подходов не осуществлялось.

В данной работе предложенный ранее подход сопоставлен с тремя новыми методиками. В ходе сравнения кардиоинтервалограмм, выделенных из ЭКГ и ФПГ, зарегистрированных у здоровых испытуемых и пациентов, страдающих COVID-19, уточнены параметры методик и сделан выбор в пользу наиболее чувствительной.

3.2. Экспериментальные данные

Были рассмотрены полученные экспериментально 25 одновременных записей ЭКГ (I стандартное отведение) и ФПГ (дистальная фаланга безымянного пальца левой руки) здоровых добровольцев без выявленных патологий ССС (13 мужчин 21.2 ± 3.1 лет, 12 женщин 20.9 ± 2.2 лет) и пациентов с COVID-19, находящихся на стационарном лечении, не нуждающихся в кислородной поддержке и без выявленных легочных осложнений (12 мужчин

49.4 ± 11.6 лет, 9 женщин 51.0 ± 12.5 лет). Регистрация всех записей осуществлялась сертифицированным электроэнцефалографом-анализатором ЭЭГА-21/26 “Энцефалан-131-03” фирмы “Медиком”. Частота дискретизации составляла 250 Гц/канал, полоса пропускания аналогового тракта 0.016-70 Гц. Длительность записей составляла 120 мин. Для анализа выбирали пятиминутные участки записей, не содержащие артефактов и участков аритмий.

3.3. Методы выделения сигнала кардиоинтервалограммы из фотоплетизмограммы

Рассматриваемые в данной работе методики в конечном счете ориентированы на анализ фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции сердечного ритма и артериального давления с помощью предложенного ранее метода, основанного на расчете суммарного процента фазовой синхронизации S . Данный метод был предложен в работе [43] и предполагает использование одновременно зарегистрированных сигналов ФПГ и ЭКГ. Из сигнала ЭКГ выделяют последовательность временных интервалов между последовательными сердечными сокращениями (RR-интервалы, кардиоинтервалограмма). Для этого используется процедура сплайн-интерполяции (рекомендуемая в методической работе [81]), в результате которой получается эквидистантный временной ряд RR-интервалов, имеющий частоту дискретизации 5 Гц. Этот сигнал и сигнал ФПГ фильтруются в так называемом LF-диапазоне (0.05-0.15 Гц) с помощью полосового фильтра выделения составляющих, связываемых с работой контуров симпатической регуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления соответственно [81]. Частота дискретизации фильтрованного ФПГ понижается до 5 Гц с помощью децимации. С использованием преобразования Гильберта из полученных сигналов выделяются временные ряды мгновенных фаз и рассчитывается их разность. В соответствии с [98] участок сигнала разности мгновенных фаз идентифицируется как участок фазовой синхронизации, если

разность фаз остается близка к константе. Изменение значения отслеживается с помощью линейной аппроксимации в скользящем окне методом наименьших квадратов. Если угол наклона аппроксимирующей линии (имеющий смысл расстройки мгновенных частот колебаний) остается меньше заданного порогового значения, то участок идентифицируется как синхронный. В результате количественный индекс S , суммарный процент фазовой синхронизации, рассчитывается как сумма длительностей всех идентифицированных участков синхронизации, отнесенная к полной длине реализации и выраженная в процентах.

Ранее [84] была показана принципиальная возможность оценки S по унивариантному сигналу ФПГ, причем информация о последовательности интервалов между сердечными сокращениями также выделялась из этого сигнала. На небольшой статистике было показано, что последовательность локальных минимумов ФПГ на интервале кардиоцикла может использоваться в качестве аналога RR-интервалов. При этом результаты анализа синхронизации при использовании пары сигналов ЭКГ, ФПГ и при использовании лишь последнего демонстрировали отличия в оценках S до 10.5%. Это объясняется тем, что традиционно используемый для идентификации момента ССС R-пик ЭКГ (соответствующий моменту сокращения желудочков сердца) у здоровых добровольцев представляет собой короткий высокоамплитудный импульс, слабо подверженный шумам и искажениям измерительного тракта, а сигнал ФПГ в силу его физиологической природы и технических особенностей регистрации имеет плавную форму и существенно более подвержен шумам и искажениям. Кроме того, известные результаты указывают на наличие ряда физиологических факторов, вносящих погрешности при выделении информации о сокращениях сердца из ФПГ [99].

В данной работе сопоставлены четыре методики выделения последовательности интервалов между сердечными сокращениями из ФПГ (далее – PP-интервалы) с выбором значений свободных параметров методик и

сопоставлением полученных сигналов PP-интервалов с RR-интервалами, выделенными из одновременно зарегистрированных сигналов ЭКГ.

Естественным способом борьбы с помехами и шумами измерительного канала при выделении PP-интервалов является узкополосная фильтрация ФПГ (рис. 3.1а) около основной частоты сердечного ритма (около 1 Гц у здоровых добровольцев). В нашей работе сопоставляются случаи выделения PP-интервалов как интервалов между локальными максимумами (методика 1) или минимумами (методика 2) этого сигнала. Из рис. 3.1а видно, что узкополосная фильтрация существенно искажает фазы и амплитуды спектральных составляющих сигнала ФПГ, что, очевидно, может сказаться на точности работы таких методик выделения PP-интервалов. Поэтому для сопоставления были взяты и две другие методики. Для их реализации узкополосная фильтрация около основной ЧСС являлась предварительным этапом, необходимым для определения положения текущего кардиоцикла. В пределах идентифицированного таким образом кардиоцикла выявлялись локальные максимумы (методика 3) или минимумы (методика 4) сигнала ФПГ (см. рис. 3.1а), фильтрованного в относительно широкой полосе (шире, чем при использовании методик 1 и 2, но уже, чем полоса пропускания аналогового тракта для устранения низкочастотных трендов и высокочастотной помехи).

Для ограничения полосы сигналов ФПГ при реализации четырех перечисленных методик были использованы фильтры с прямоугольной амплитудно-частотной характеристикой.

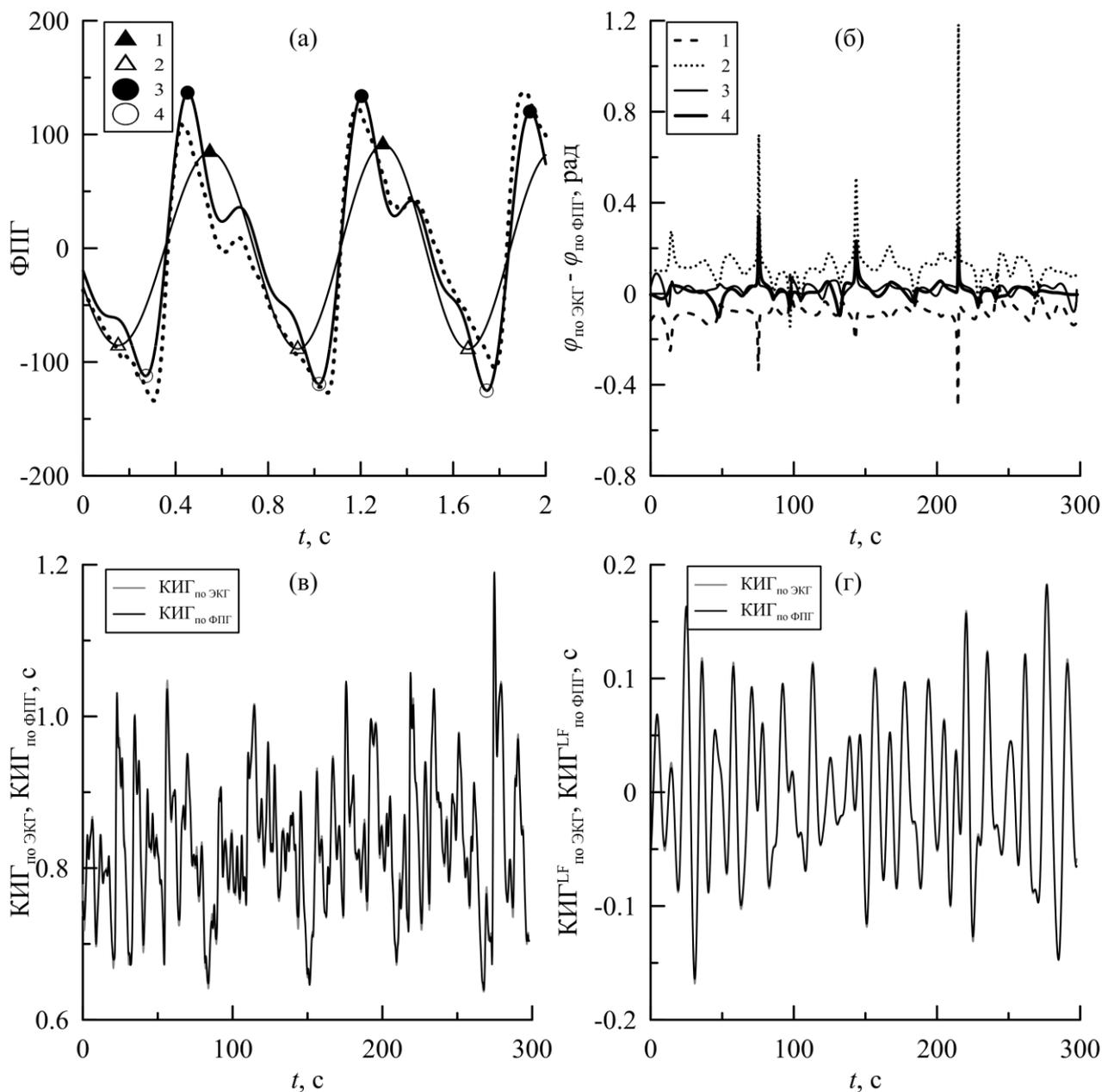


Рис. 3.1. Этапы выделения РР-интервалов методиками 1–4: а – детектирование расстояния между экстремумами ФПГ (пунктир – исходный сигнал ФПГ (полоса 0.016...70 Гц), тонкая линия – ФПГ, фильтрованный узкополосным фильтром (полоса 0.8...1.8 Гц), жирная линия – сигнал, фильтрованный широкополосным фильтром (полоса 0.6...6.0 Гц); локальные экстремумы для ФПГ, фильтрованного в узкой полосе (методики 1 и 2 обозначены темным и светлым треугольниками соответственно) и широкой (методики 3 и 4 обозначены темным и светлым кружочками соответственно); б – разности мгновенных фаз РР- и RR-интервалов в LF-диапазоне, построенных

методами 1–4; в – RR- и PP-интервалы, выделенные методом 1 для испытуемого № 1; г – RR- и PP-интервалы для испытуемого № 1, фильтрованные в LF-диапазоне.

3.4. Подбор оптимальных параметров методов

Для выбора параметров сопоставляемых методик – оптимальных значений частот среза, обеспечивающих наилучшее соответствие сигналов RR- и PP-интервалов в LF-диапазоне, осуществлялся перебор этих параметров с максимизацией значения коэффициента фазовой когерентности (КФК) [100] между мгновенными фазами пятиминутных участков соответствующих сигналов RR и PP-интервалов (см. рис. 3.1в) в этом диапазоне (см. рис. 3.1г). Этот индекс достигает 1.0 при полной фазовой когерентности сигналов (распределение свернутой разности фаз представляет собой δ -пик) и значения 0.0 при отсутствии фазовой когерентности (равномерное распределение разности фаз).

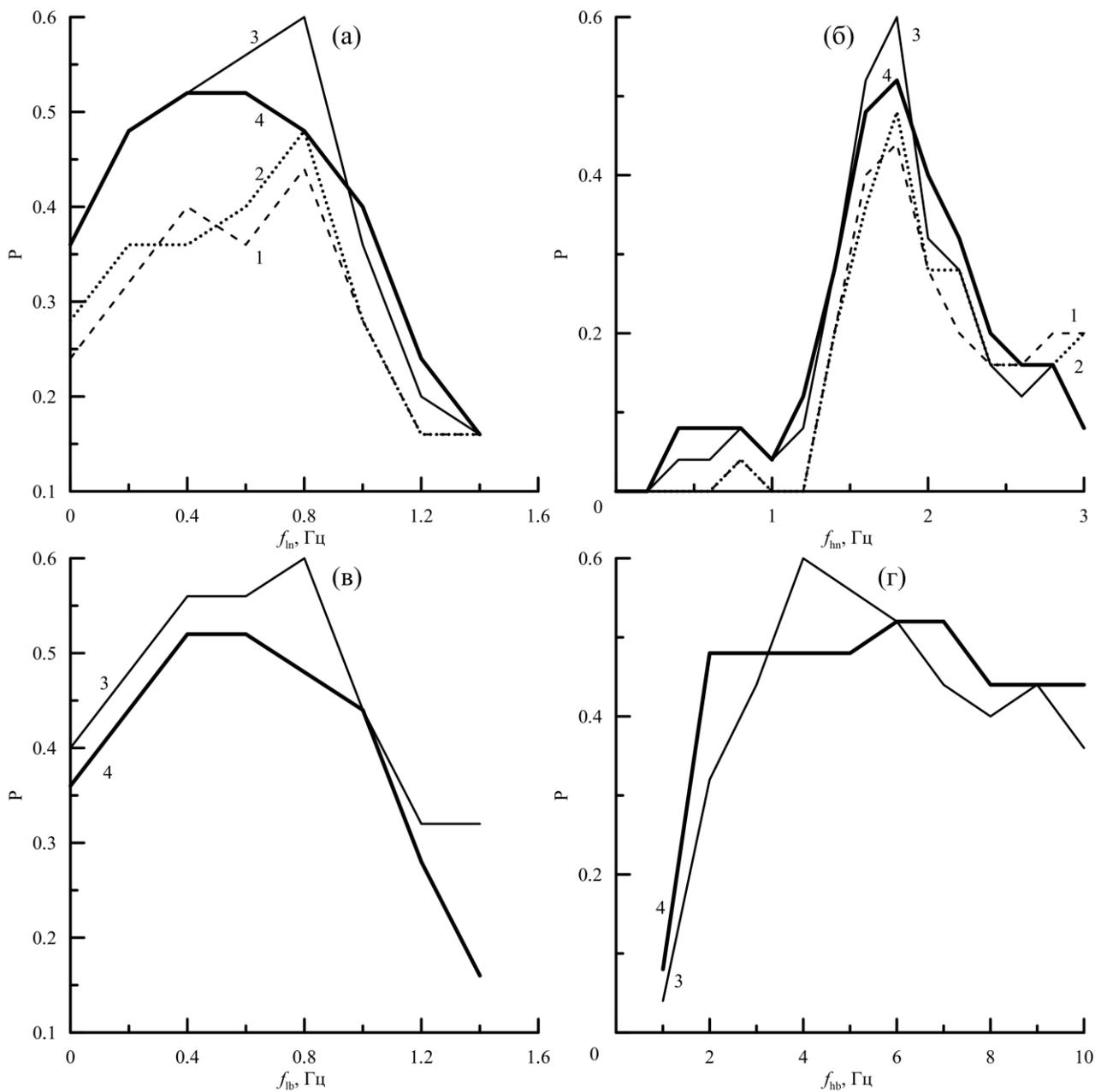


Рис. 3.2. Вероятность P встретить в выборке значение КФК выше 0.95 для настроек полос пропускания по методикам 1–4. Осуществлялся перебор частот среза: а – нижняя и б – верхняя граница узкополосного фильтра, в – нижняя и г – верхняя граница широкополосного фильтра. Представлены сечения многомерной поверхности в пространстве параметров для вектора параметров, обеспечивающего максимальные значения КФК в данном сечении.

3.5. Сравнение предложенных методов

На рис. 3.3 представлены значения КФК, рассчитанные по экспериментальным реализациям здоровых добровольцев при выбранных полосах пропускания фильтров. КФК составляет 0.83 ± 0.20 (среднее \pm стандартное отклонение) для методики 1, 0.84 ± 0.20 для методики 2, 0.84 ± 0.21 для методики 3 и 0.79 ± 0.26 для методики 4.

Работоспособность использованных методик выделения РР-интервалов сопоставлялась в ходе расчета суммарного процента фазовой синхронизации S различных категорий испытуемых при использовании пары сигналов ЭКГ и ФПГ – SRR, либо по унивариантному сигналу ФПГ – SPP. Модули разности этих значений представлены на рис. 3.4(а). Средние по ансамблю значения разности составляют: 7.34 ± 9.69 для методики 1, 7.05 ± 7.43 для методики 2, 7.69 ± 7.84 для методики 3, 5.83 ± 6.34 для методики 4. Функции распределения этих величин представлены на рис. 3.4(б). Видно, что лучшее соответствие эталонному методу обеспечивает методика 4, а худшее – методика 3.

Параметры сопоставляемых методик выделения РР-интервалов были выбраны в ходе анализа записей здоровых добровольцев. Оценка возможностей подхода при анализе пациентов была проведена при анализе ансамбля записей пациентов с COVID-19, так как ранее в работе [101] было показано, что у данной категории пациентов величина S значительно снижена относительно группы здоровых добровольцев.

Результаты анализа пациентов представлены на рис. 3.5(а). Средние по ансамблю значения разницы составляют 6.28 ± 7.50 , 5.32 ± 7.61 , 5.34 ± 5.79 и 5.75 ± 4.29 для методик 1–4 соответственно. Функции распределения этих величин представлены на рис. 3.5(б). Видно, что лучшее соответствие эталонному методу обеспечивает методика 2, а худшее – методика 1.

Проведенный анализ показывает качественное соответствие результатов анализа групп добровольцев (здоровых и пациентов, страдающих COVID-19), при том что параметры фильтров сопоставляемых методик выбирались в ходе анализа лишь выборки здоровых испытуемых. Это позволяет рассчитывать на

работоспособность используемых подходов при анализе различных групп испытуемых.

Сопоставление результатов анализа указывает на лучшее соответствие эталонному подходу методики анализа синхронизации по унивариантной ФПГ с использованием методики 4 выделения РР-интервалов. Этот способ демонстрирует удовлетворительное соответствие эталонному методу. Преимущества такой методики над тремя другими можно объяснить тем, что узкополосная фильтрация, используемая в методиках 1 и 2, значительно искажает фазочастотную характеристику сигнала, хотя и обеспечивает лучшее соотношение сигнал/шум. Использование методики 4 для оценки S по унивариантному сигналу ФПГ потенциально может быть реализовано на базе массовых носимых малогабаритных эргономичных аппаратно-программных диагностических систем для скрининга психофизического состояния испытуемых. Анализ синхронизации по унивариантному сигналу ФПГ может иметь преимущества по сравнению с методом, основанным на анализе пары сигналов ЭКГ и ФПГ, при анализе данных пациентов, страдающих аритмиями и кардиологическими патологиями, искажающими форму ЭКГ.

В данном исследовании анализировались участки сигналов, заведомо не содержащие артефактов и аритмий. Однако при реализации в перспективе мониторирующих диагностических систем вопрос выявления, коррекции и/или исключения из анализа участков записей, содержащих артефакты, является важным вопросом, требующим отдельного рассмотрения и решения. Наличие у пациентов аритмий также является критерием исключения таких пациентов из анализа суммарного процента фазовой синхронизации.

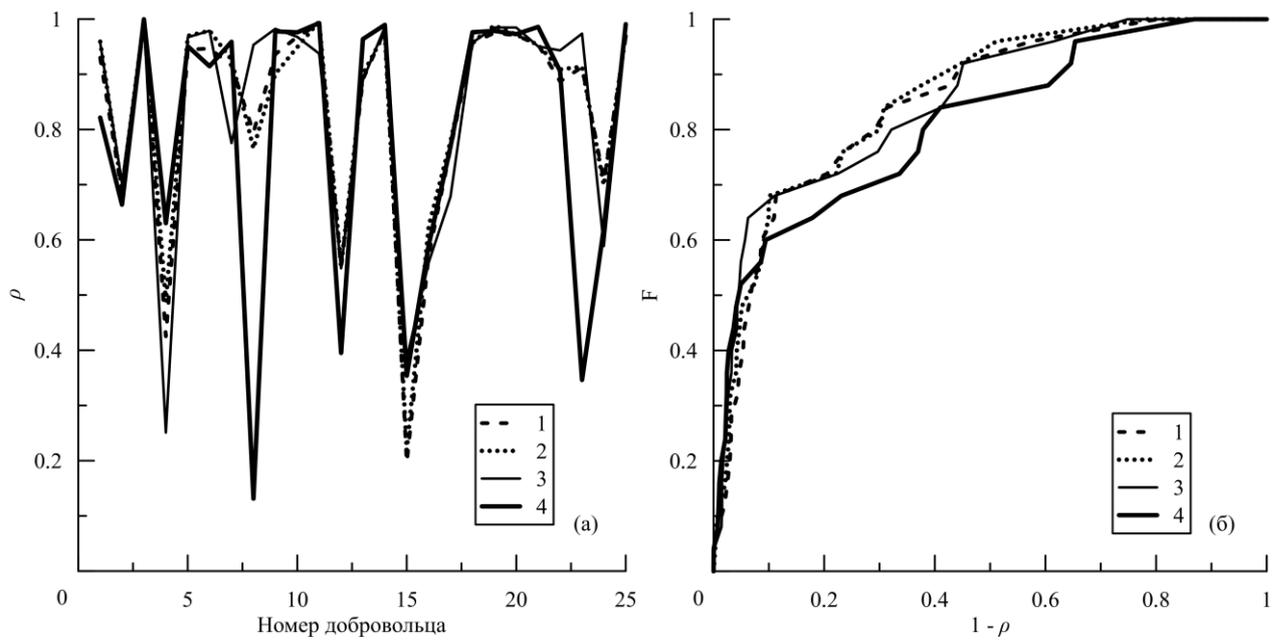


Рис. 3.3. Экспериментальные значения, полученные по методикам 1–4, коэффициента фазовой когерентности (а) RR и PP-интервалов при выбранных параметрах фильтрации и функция его распределения (б).

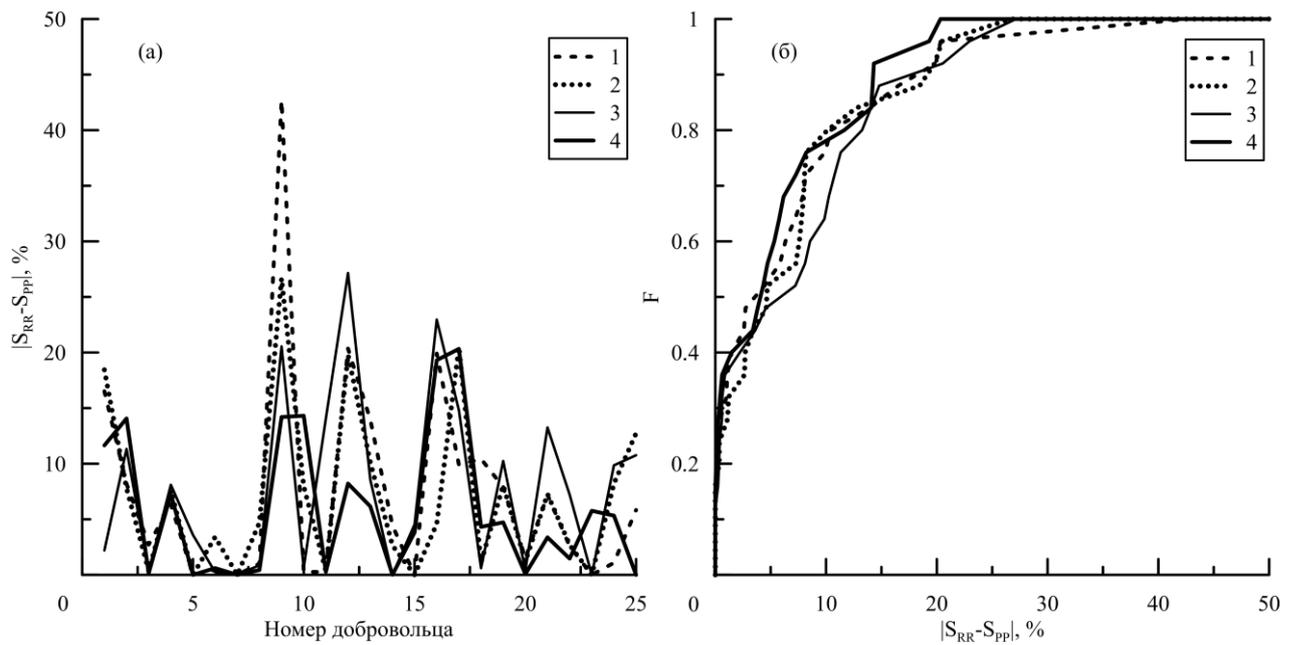


Рис. 3.4. Сравнение результатов оценки суммарного процента фазовой синхронизации здоровых добровольцев для эталонного метода, основанного на анализе пары сигналов ЭКГ и ФПГ S_{RR} , и используемых методик 1–4 S_{PP} : а – модули разности оценок S для всех здоровых добровольцев, б – функция распределения модуля разности оценок.

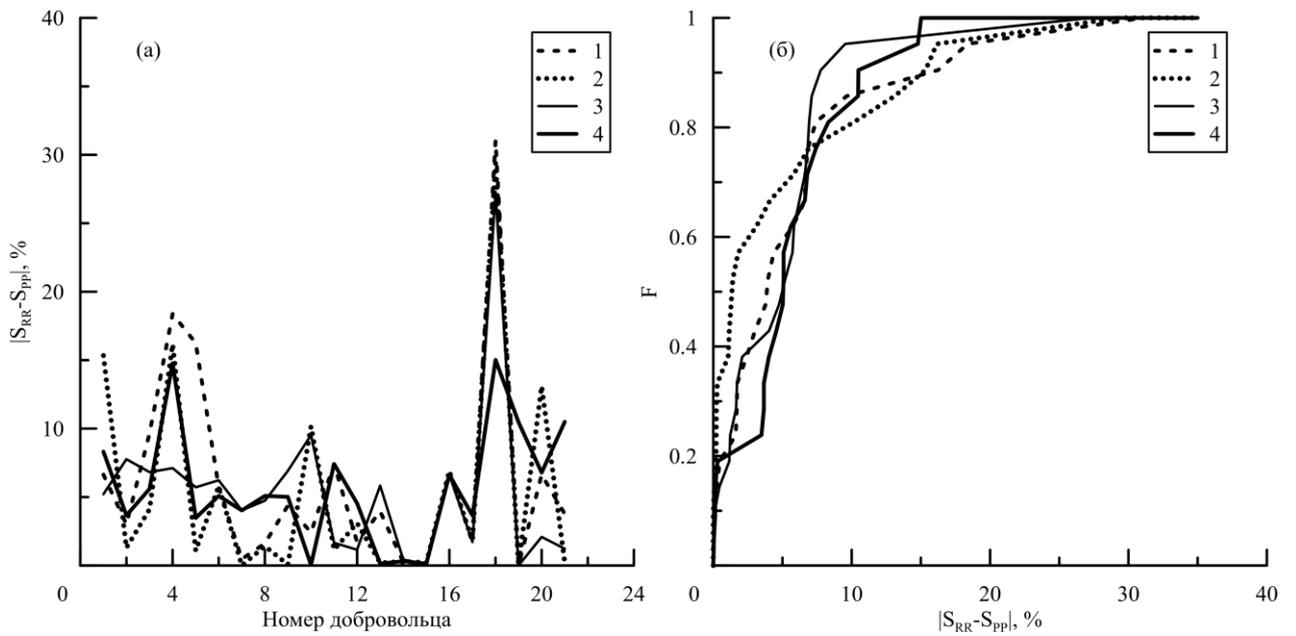


Рис. 3.5. Сравнение результатов оценки суммарного процента фазовой синхронизации пациентов с COVID-19 для эталонного метода, основанного на анализе пары сигналов ЭКГ и ФПГ SRR, и используемых методик 1–4 SPP: а – модули разности оценок S для всех здоровых добровольцев, б – функция распределения модуля разности оценок.

3.6. Разработка широкополосного датчика фотоплетизмографии

В настоящее время цифровые интегральные датчики фотоплетизмограммы и пульсоксиметрии широко представлены на рынке и имеются в каталогах практически всех ведущих производителей. У большинства устройств широкий функционал для регистрации частоты сердечных сокращений, variability сердечного ритма, степени насыщения крови кислородом, а также непосредственно самого сигнала фотоплетизмограммы. Но, тем не менее, устройств, дающих дополнительную диагностическую информацию о более сложных процессах, предложено недостаточно. Связано это, прежде всего, с тем, что исследования систем автономного контроля кровообращения – проблема комплексная. Помимо ответа на вопрос о физиологической природе процессов регуляции, требуется получение сигналов с этих контуров автономной регуляции, а это влечет за собой специфические требования для устройств, их регистрирующих.

В ходе выполнения диссертационной работы был разработан датчик фотоплетизмограммы, регистрирующего полезный сигнал в полосе 0–30 Гц с цифровым каналом связи для регистрации требуемых регуляторных ритмов, а также была проведена проверка созданного датчика на тестовых и экспериментальных данных. Также был разработан и реализован прототип устройства для регистрации и анализа сигнала кровенаполнения сосудов пальца помощью разработанного датчик. Блок-схема предложенного устройства представлена на рис. 3.6. Устройство содержит следующие основные элементы: разработанный датчик ФПГ, плата управления и сбора данных на основе микроконтроллера ARM Cortex™-M3, цифровые интерфейсы для передачи данных от датчика в блок управления, а также от этого блока в персональный компьютер (ПК).

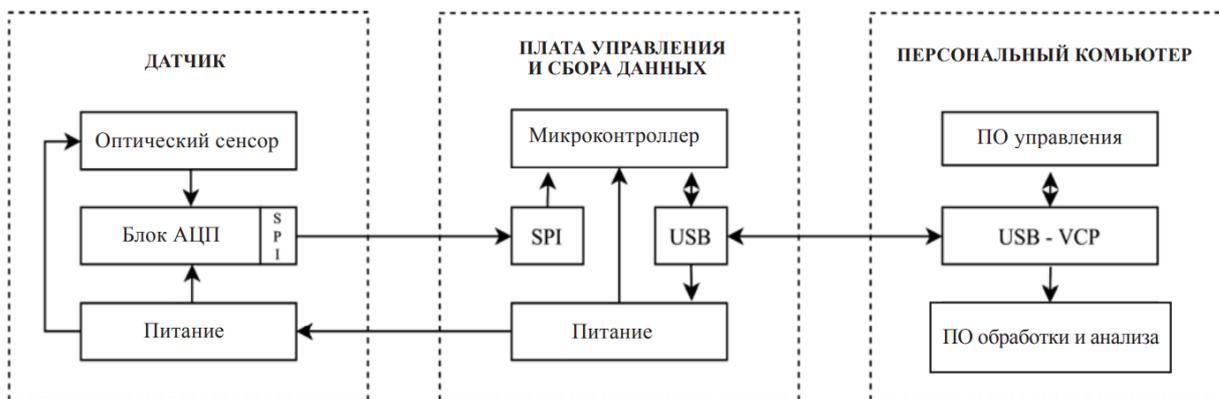


Рис. 3.6. Блок-схема устройства для регистрации ФПГ

Датчик ФПГ включает в себя фотосенсор на основе инфракрасного светодиода VD1 с длиной волны 940 нм. ИК диапазон был выбран, так как инфракрасный свет глубже проникает в ткань [102-103]. Следовательно, есть возможность регистрации кровенаполнения в более крупных сосудах, содержащих больше информации о регуляторных процессах на частоте 0.1 Гц.

Электрическая принципиальная схема датчика представлена на рис. 3.7 (а). Отраженный свет попадает на фототранзистор VT1, напряжение на котором оцифровывается 24-битным аналого-цифровым преобразователем (АЦП) PV1 с частотой дискретизации 120 Гц. Далее полученные данные передаются на устройство приема по шине serial peripheral interface (SPI). Также в схему включён П-образный фильтр аналогового питания, собранный на элементах C5–C7 и FB1. Разработанное устройство подразумевает компоновку малогабаритного АЦП непосредственно на плату датчика. Таким образом, по кабелю связи в блок управления передается уже цифровой сигнал. Кабель данных является основным источником электромагнитных помех и наводок, поэтому такая схема по сравнению со стандартными аналоговыми датчиками дает преимущество по соотношению сигнал/шум.

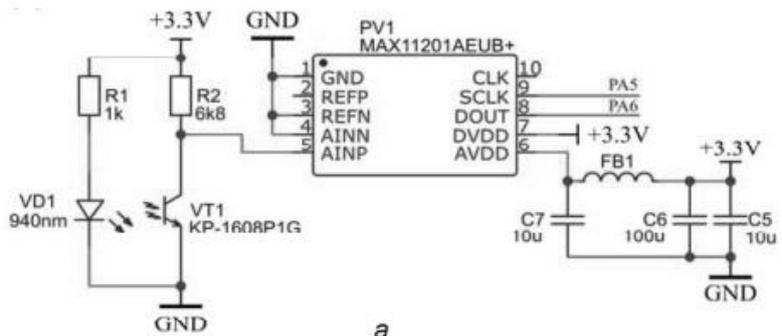
Электрическая принципиальная схема блока управления и сбора данных представлена на рис. 3.7 (б). Данные с датчика по шине SPI поступают на микроконтроллер DD1 STM32F103, где они обрабатываются и отправляются на персональный компьютер по шине USB. Использование микроконтроллера позволяет осуществлять предобработку сигнала с датчика, сохранять информацию на энергонезависимые носители (SD карты, внутренняя флэш-память микроконтроллера) и передавать полученные данные по каналам беспроводной связи (Bluetooth, Wi-Fi и др.).

Также в схему блока управления и сбора данных включены индикационные светодиоды VD2 и VD3, стабилизатор напряжения U1, кварцевый резонатор QZ1, кнопка перезагрузки SW1 и разъем USB для подключения прибора к компьютеру. Датчик ФПГ и блок управления и сбора данных имеют малые

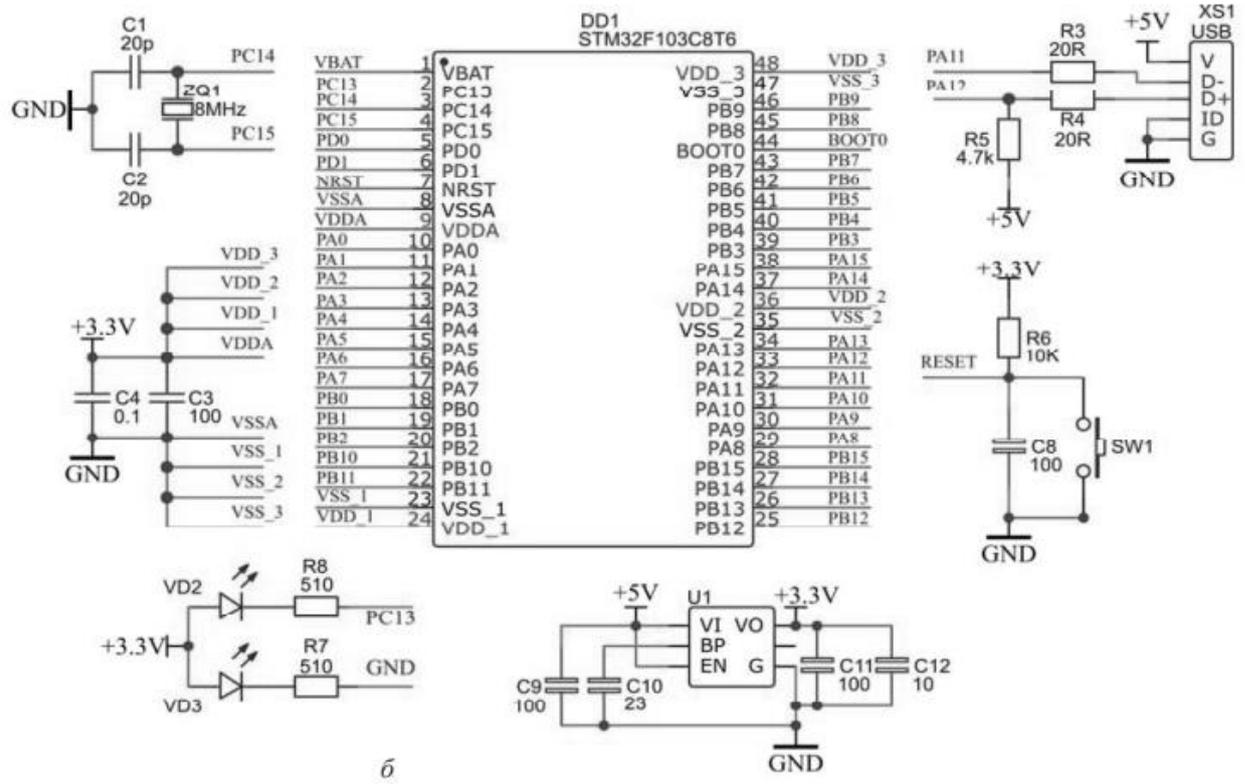
габариты, наряду с этим обладают низким энергопотреблением, что позволяет использовать прибор в качестве носимого.

Специальное программное обеспечение (ПО), разработанное для ПК, обеспечивает управление устройством, собирает передаваемые данные с помощью драйвера виртуального COM-порта (VCP) и сохраняет их в энергонезависимой памяти ПК для дальнейшей обработки. Кроме того, ПО управления отображает данные с датчика в реальном времени для возможности корректировки положения датчика на пальце человека. ПО обработки и анализа данных осуществляет диагностику функционального состояния ССС. Питание прибора обеспечивается через порт USB.

Внешний вид разработанного устройства представлен на рис. 3.8. Устройство включает в себя датчик ФПГ (рис. 3.8 (а)), соединенный сигнальным кабелем с платой управления и сбора данных (рис. 3.8 (б)).



a



б

Рис. 3.7 Электрическая принципиальная схема устройства: а – датчик ФПГ, б – блок приема, обработки и передачи сигнала с датчика.

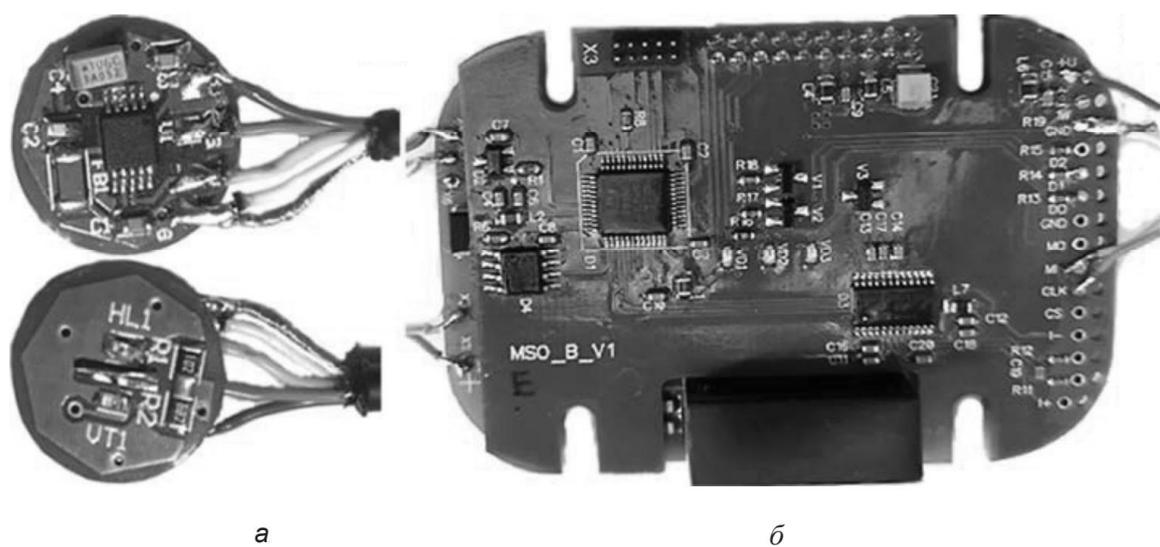


Рис. 3.8 Прототип разработанного устройства: а – фотография датчика с двух сторон монтажа, б – блок управления и сбора данных.

3.7. Сравнение разработанного датчика фотоплетизмографии с серийным аналогом

Для проверки работоспособности датчика, а также сравнения его характеристик (амплитудночастотная характеристика (АЧХ) и нелинейные искажения) с имеющимся на рынке близким аналогом – датчиком ФПГ стандартного серийного, сертифицированного в РФ и за рубежом регистратора ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» фирмы «Медиком» (регистрационное удостоверение на медицинское изделие ФСР 2008/02717 электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26- «Энцефалан-131-03» ТУ 9441-014-24176382-2008) были проведены две серии специальных экспериментов. В этих экспериментах одновременно регистрировались сигналы с помощью разработанного устройства и регистратора «Энцефалан-131-03». Разработанное нами устройство обеспечивало регистрацию сигналов с разрешением 24 бита с частотой дискретизации 120 Гц, а прибор «Энцефалан-131-03» обеспечивал регистрацию сигналов с разрешением 12 бит с частотой дискретизации 250 Гц.

Для сопоставления характеристик датчиков была собрана тестовая установка, блок-схема которой приведена на рис. 3.9. Установка состоит из векторного генератора Agilent 33500B 1, который использовался для генерации синусоидальных сигналов различных частот, инфракрасного (ИК) светодиода 2, включенного в схему усиления на основе биполярного транзистора BC546, датчика ФПГ фирмы «Медиком» 3, сконструированного нами датчика ФПГ 4, прибора «Энцефалан-131-03» для регистрации сигнала 5, разработанного нами блока управления и сбора данных 6 и персонального компьютера 7 для записи сигналов. Светодиод, подключенный к выходу генератора через схему усилителя тока, собранную на транзисторе, излучал свет с длиной волны 940 нм и интенсивностью, меняющейся по гармоническому закону. Референтный датчик компании МТД «Медиком» работал в ИК диапазоне с длиной волны 950 нм. Датчики располагались на равном расстоянии от светодиода. Приборы синхронно регистрировали полученные сигналы и записывали их в файл на компьютер.

В ходе тестирования датчиков на первом этапе использовались сигналы гармонических колебаний различной частоты, формируемые векторным генератором Agilent 33500B Series, с амплитудой сигнала 15 мВ и сдвигом 670 мВ, канал работал в режиме высокого входного сопротивления. Длительность записей была выбрана таким образом, чтобы на каждой частоте тестового гармонического сигнала временной ряд включал 100 характерных периодов колебаний.

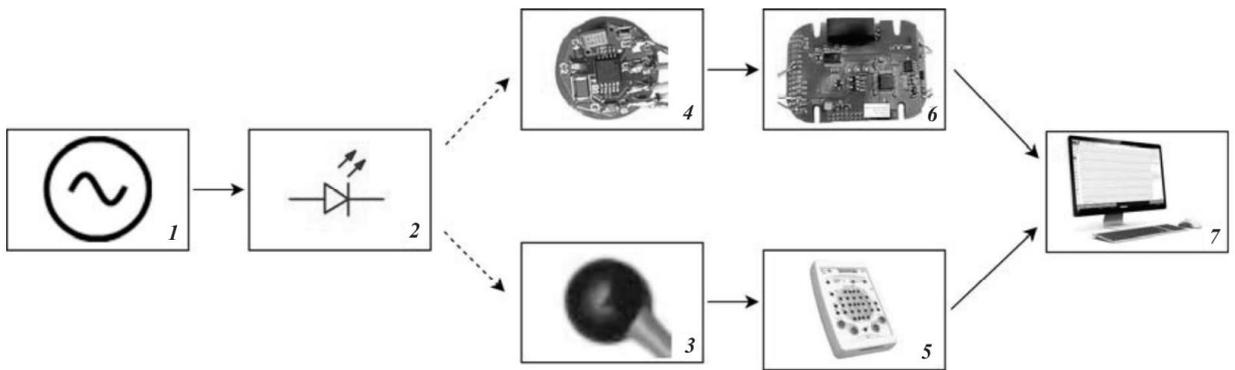


Рис. 3.9 Блок-схема тестовой установки: 1 – функциональный генератор, 2 – ИК светодиод, 3 – датчик ФПГ фирмы «Медиком», 4 – сконструированный датчик ФПГ, 5 – прибор «Энцефалан-131-03», 6 – сконструированный прибор, 7 – ПК

Сопоставление характеристик разработанного устройства и стандартного медицинского регистратора осуществлялось в ходе специального эксперимента с помощью построения АЧХ двух приборов. Для этого с функционального генератора на светодиод подавались гармонические сигналы, частота которых изменялась в диапазоне 0–0.4 Гц. Данный диапазон был выбран не случайно, так как для нашей методики оценки состояния контуров автономного контроля мы анализируем процессы симпатической регуляции в полосе частот ~0.05–0.15 Гц (так называемый Low Frequency (LF) диапазон) и парасимпатической регуляции в полосе ~0.15 – 0.4 Гц (High Frequency (HF) диапазон) [104].

На втором этапе сигналы ФПГ регистрировались двумя устройствами одновременно с безымянного и среднего пальцев левой руки человека. В эксперименте приняли участие 30 добровольцев мужского пола, средний возраст которых 30.2 ± 5.3 года (среднее \pm стандартное отклонение). Регистрация проводилась в первой половине дня в покое в положении сидя, в тихой темной комнате примерно через 2 часа после принятия пищи. Длительность всех записей составляла 10 минут. Сопоставление сигналов ФПГ осуществлялось путем проведения их спектрального анализа и расчета корреляции между ними.

Рассчитанные АЧХ датчиков представлены на рис. 3.10 (а). Сравнение АЧХ показывает, что при частотах выше 0.15 Гц АЧХ близки, а на более низких частотах АЧХ датчика «Медиком» снижается. Форма АЧХ датчика «Медиком» близка к характеристике фильтра верхних частот Баттерворта второго порядка, что в целом соответствует заявленным характеристикам устройства. АЧХ разработанного нами датчика не демонстрирует спада на низких частотах, однако наблюдаются пульсации в частотной области, уровень которых не превышает 0.25 дБ.

Было проведено также сопоставление уровня шумов и нелинейных искажений (по относительной интенсивности второй гармоники), для чего в центре интересующего нас частотного диапазона (на частоте 0.1 Гц)

анализировались спектры мощности S сигналов на выходе разработанного и стандартного устройств (рис. 3.10 (б)).

Спектры мощности обоих сигналов демонстрируют близкий уровень шумов, обеспечиваемый устройствами в частотном интервале 0.15– 0.4 Гц, называемым HF диапазоном [104], а в частотном интервале 0.05–0.15 Гц, называемым LF диапазоном [104], предложенное устройство демонстрирует несколько лучшее отношение сигнал/шум. Нелинейные искажения по уровню второй гармоники для разработанного устройства составляют -10.2 дБ, что несколько лучше результатов, полученных для стандартного прибора -9.3 дБ.

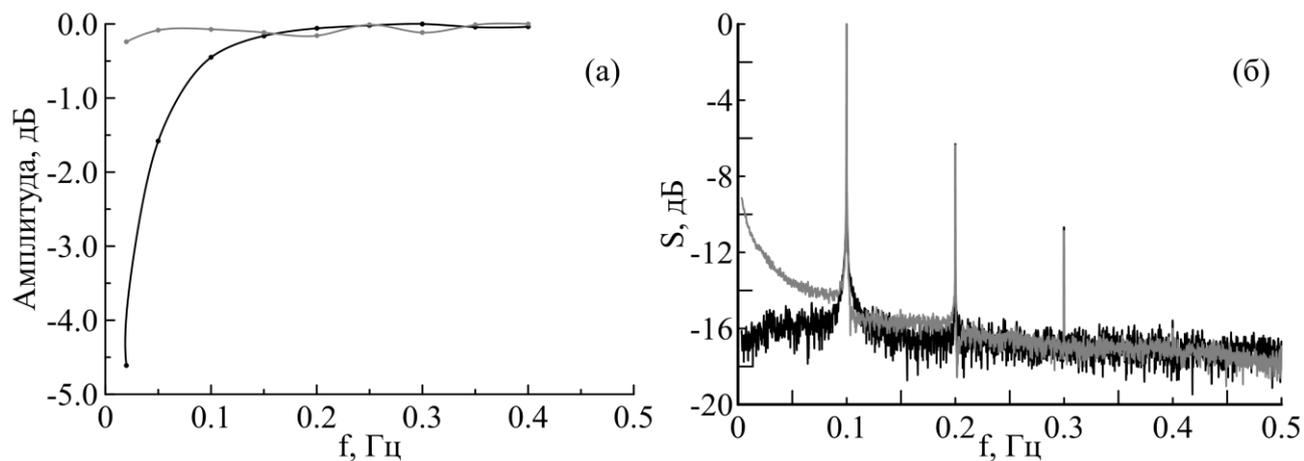


Рис. 3.10 Сравнение характеристик датчика фирмы «Медиком» и сконструированного датчика: а – сравнение АЧХ, б – сравнение спектров мощности. Черная линия – датчик фирмы «Медиком», серая линия – сконструированный датчик

На втором этапе были зарегистрированы 10-минутные одновременные записи сигналов ФПГ с соседних пальцев 30 добровольцев. Типичный вид записанных сигналов представлен на рис. 3.11. Видно, что разработанный датчик, также, как и стандартный датчик «Медиком», полностью повторяет характерную форму сигнала ФПГ. Отчетливо видны пики пульсовой волны, соответствующие как анакротическому, так и дикротическому периодам.

Спектры мощности сигналов ФПГ представлены на рис. 3.12. Они имеют характерные пики в HF диапазонах, также наблюдается близкий уровень шумов сигналов с обоих устройств. Следует отметить, что в LF диапазоне разработанное устройство обеспечивает хорошо выраженный пик в сигнале ФПГ на характерной частоте вблизи 0.1 Гц, соответствующей автономному контролю ССС.

На рис. 3.13 приведена функция когерентности C_{xy} сигналов, снятых датчиком фирмы «Медиком» и сконструированным датчиком. Видно, что функция когерентности демонстрирует пики на частотах, связанных с работой контуров вегетативной регуляции кровообращения (около 0.1 Гц и около 0.25 Гц [104]). Однако абсолютное значение когерентности не превышает при этом 0.5. Это объясняется ограничением полосы пропускания серийным датчиком фирмы «Медиком».

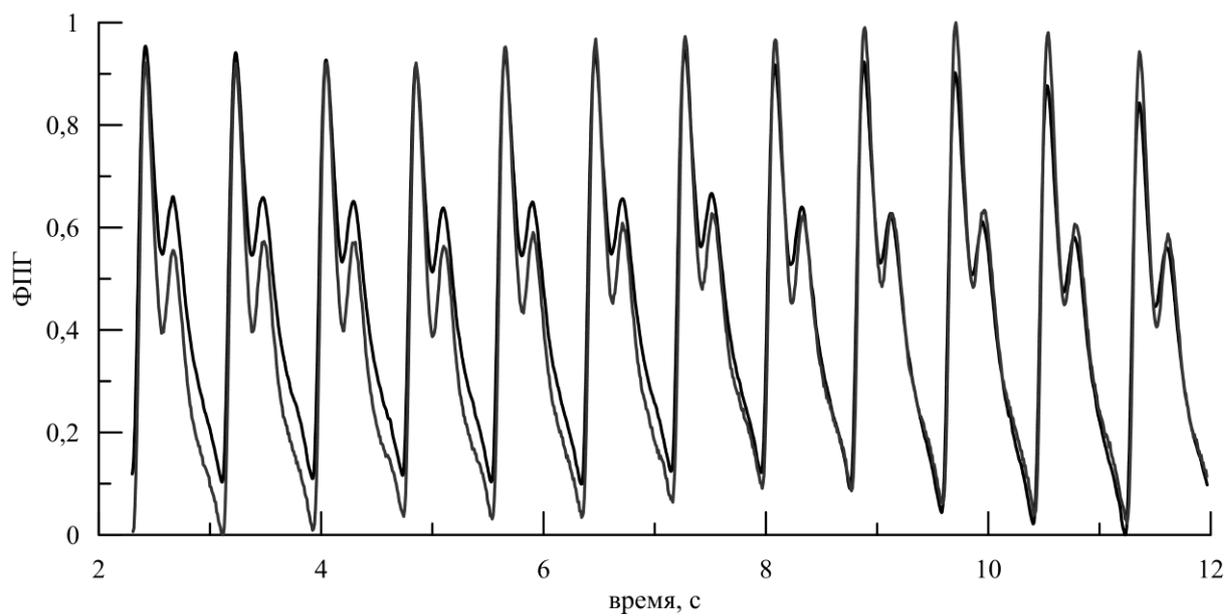


Рис. 3.11 Временные реализации записей ФПГ, снятых датчиком фирмы «Медиком» (черная линия) и сконструированным датчиком (серая линия)

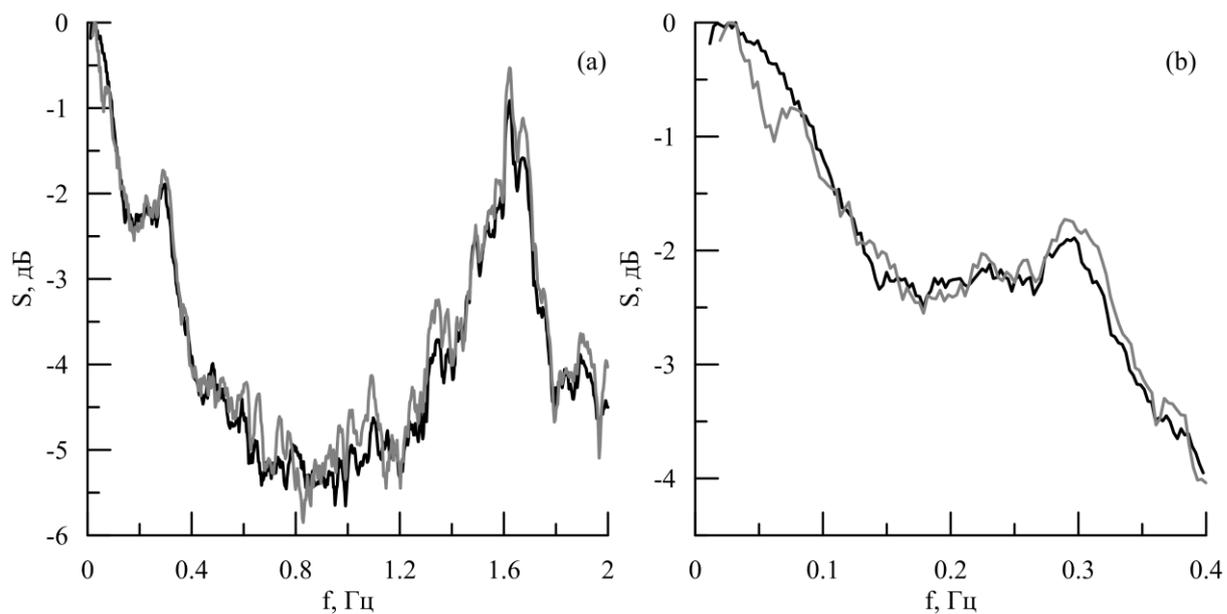


Рис. 3.12 Спектры мощности сигналов ФПГ. Черная линия – датчик фирмы «Медиком», серая линия – сконструированный датчик: а – диапазон частот [0–2] Гц, б – диапазон частот [0–0.4] Гц

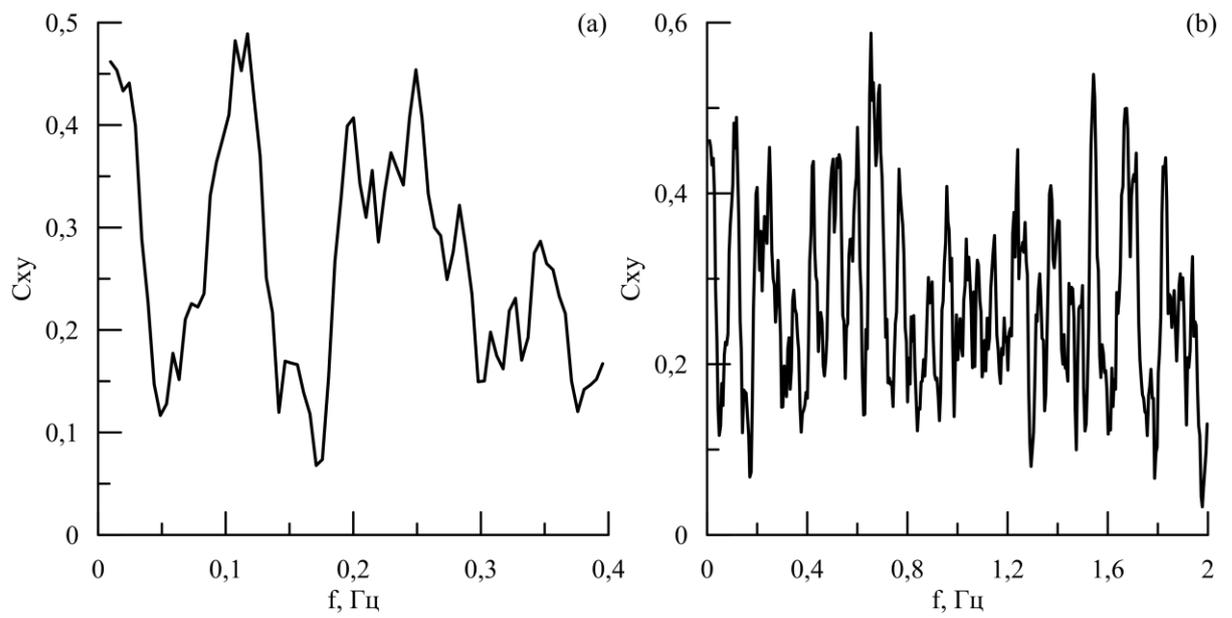


Рис. 3.13 Функция когерентности сигналов, снятых датчиком фирмы «Медиком» и сконструированным датчиком в диапазоне частот [0–0.4] Гц

3.8. Выводы по третьей главе

В работе показана возможность анализа фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения по унивариантным сигналам ФПГ здоровых добровольцев и пациентов, страдающих COVID-19.

Проведено сопоставление предложенного ранее и зарекомендовавшего себя эталонного подхода, использующего для анализа синхронизации сигналы ЭКГ и ФПГ и четырех методик, основанных на выделении РР-интервалов из унивариантного сигнала ФПГ. Были выбраны параметры (полосы пропускания полосовых фильтров) для сопоставляемых методик, обеспечивающие наилучшее соответствие эталонному подходу. Проведенное исследование позволяет рекомендовать при выделении РР-интервалов сделать выбор в пользу методики 4, предполагающего предварительное осуществление фильтрации ФПГ в полосе 0.6-1.8 Гц для уточнения положения кардиоцикла, а затем нахождения локального минимума ФПГ в пределах идентифицированного кардиоцикла по сигналу ФПГ, фильтрованному в полосе 0.6-6.0 Гц.

Разработан и создан датчик, регистрирующий сигнал ФПГ в полосе 0–30 Гц, который в отличие от серийного устройства компании МТД «Медиком» регистрирует низкочастотные составляющие, связанные с работой контуров автономного контроля кровообращения. Разработанное устройство протестировано в ходе специальных экспериментов, при которых проведено его сравнение со стандартным серийным аналоговым датчиком. Для этого была создана специальная экспериментальная установка. Показано, что предложенная схема датчика позволила обеспечить в полосе 0–0.4 Гц, связанной с активностью контуров регуляции кровообращения, плоскую АЧХ, что выгодно отличает разработанный авторами статьи датчик от серийных аналоговых устройств. Реализация АЦП в датчике в непосредственной близости от точки измерения и использование цифрового канала связи обеспечили его преимущества по соотношению сигнал/шум по сравнению с серийным датчиком, использующем передачу сигнала по аналоговому каналу. Проведенный анализ показывает целесообразность использования

разработанного устройства в составе аппаратно-программного комплекса суточного мониторинга состояния контуров автономного контроля кровообращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе получены следующие основные результаты:

1. Разработан метод генерации временных рядов разности мгновенных фаз сигналов ФПГ и КИГ в LF-диапазоне произвольной длительности с априорно известными участками синхронизации, повторяющих статистические свойства мгновенных фаз, полученных по экспериментальным временным рядам.

2. С помощью математических моделей, позволяющих генерировать сигналы ЭКГ и ФПГ по известным сигналам их мгновенных фаз в LF-диапазоне, показано, что коэффициент фазовой синхронизации между модельной фазой и фазой, выделенной из сгенерированного временного ряда, составляет для ФПГ 0.95 ± 0.01 (среднее \pm стандартное отклонение), а для КИГ 0.95 ± 0.01 .

3. Определены параметры предложенного ранее метода диагностики фазовой синхронизации исследуемых контуров регуляции при помощи предложенных математических моделей: старые значения параметров – ширина окна аппроксимации $b = 13$ с, пороговое значение коэффициента наклона аппроксимирующей прямой $|\alpha| = 0.01$, минимальная длина участка синхронизации $l = 16$ с, определенные параметры: $b = 20$ с, $|\alpha| = 0.023$, $l = 10$ с.

4. Проведена модификация предложенного ранее метода путём введения нового свободного параметра – минимальная длина участка несинхронного поведения, что позволило повысить чувствительность диагностики интервалов синхронизации с 0.54 до 0.59 при значении специфичности 0.70.

5. Разработан метод диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции ССС, обладающий близкими к разработанному ранее методу значениями чувствительности/специфичности (0.88/0.8 для предложенного и 0.88/0.79 для известного методов), а также меньшей вычислительной сложностью. Оценка вычислительной сложности реализующих методы алгоритмов показала возможность осуществлять анализ в реальном времени на низкопотребляющих малогабаритных

микроконтроллерах, управляющих работой носимых диагностических устройств.

6. Предложены методы выделения КИГ в реальном времени из единственного сигнала ФПГ для анализа синхронизации исследуемых контуров. Сопоставлены четыре предложенных подхода, лучший подход, основанный на определении окна кардиоцикла как интервала между локальными максимумами сигнала ФПГ после узкополосной фильтрации и поиске расстояния между соседними сердечными сокращениями как расстояния между локальными минимумами в соседних кардиоциклах, позволяет рассчитать суммарный процент фазовой синхронизации по единственному сигналу ФПГ. Средние по ансамблю значения разности между индексами S , полученными по единственному сигналу ФПГ и по паре сигналов ФПГ и ЭКГ, составили $7.3\% \pm 9.7\%$ (среднее \pm стандартное отклонение), $7.1\% \pm 7.4\%$, $7.7\% \pm 7.8\%$ и $5.8\% \pm 6.3\%$ для четырех предложенных методов, соответственно).

7. Разработан цифровой датчик пальцевой ФПГ (частота дискретизации 120 Гц, разрешение 24 бита, длина волны 940 нм), предназначенный для регистрации низкочастотных составляющих сигнала ФПГ в полосе 0-30 Гц.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю искреннюю признательность и благодарность своим научным руководителям Караваеву Анатолию Сергеевичу и Прохорову Михаилу Дмитриевичу за неоценимую помощь в выполнении диссертационной работы и ее оформлении. Благодарю Безручко Бориса Петровича, Пономаренко Владимира Ивановича, Ишбулатова Юрия Михайловича и Боровкову Екатерину Игоревну за полезные советы и участие, также сотрудников кафедры динамического моделирования и биомедицинской инженерии Института физики СГУ им. Н. Г. Чернышевского и лаборатории СФ-6 Саратовского филиала Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН а полезные обсуждения работы на научных семинара. Также благодарю за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований и Российский научный фонд.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Kurbako A. V., Ishbulatov Yu. M., Vahlaeva A. M., Prokhorov M. D., Gridnev V. I., Bezruchko B. P., Karavaev A. S. Mathematical models of the electrocardiogram and photoplethysmogram signals to test methods for detection of synchronization between physiological oscillatory processes // **The European Physical Journal. Special Topics**. 2024. V.233. N.3. P.559–568.

2. Курбако А. В., Боровкова Е. И., Киселев А. Р., Сказкина В. В., Пономаренко В. И., Безручко Б. П., Караваев А. С. Метод диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения в реальном времени // **Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика**. 2021. Т. 21. вып. 3. С. 213–221.

3. Курбако А. В., Кульминский Д. Д., Боровкова Е. И., Киселев А. Р., Сказкина В. В., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Безручко Б. П., Гриднев В. И., Караваев А. С. Повышение чувствительности метода диагностики в реальном времени фазовой синхронизации автогенераторов по их нестационарным временным рядам // **Известия вузов. ПНД**. 2021. Т. 29. № 6. С. 892–904.

4. Курбако А. В., Сказкина В. В., Боровкова Е. И., Киселев А. Р., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Гриднев В. И., Караваев А. С., Кулигин А. В., Красикова Н. С., Миронов С. А., Безручко Б. П. Методика выделения кардиоинтервалограммы из сигнала фотоплетизмограммы для оценки суммарного процента фазовой синхронизации контуров вегетативной регуляции кровообращения // **Радиотехника и электроника**. 2022. Т. 67. № 10. С. 993-1000.

5. Кульминский Д. Д., Курбако А. В., Сказкина В. В., Прохоров М. Д., Пономаренко В. И., Киселев А. Р., Безручко Б. П., Караваев А. С. Разработка цифрового датчика пальцевой фотоплетизмограммы // **Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика**. 2021. Т. 21. вып. 1. С. 58–68.

6. Курбако А. В., Навроцкая Е. В., Хорев В. С., Кудряшова В. В., Чернец Е. П. Посненкова О. М. «Влияние полосы пропускания

фотоплетизмографического датчика на возможность анализа синхронизации низкочастотных процессов автономной регуляции» // Путь в науку. Математика. Тезисы докладов Всероссийской молодежной конференции. 2020. С. 23-24.

7. Курбако А. В., Кудряшова В. В., Навроцкая Е. В. «Фотоплетизмографический прибор для анализа синхронизации низкочастотных процессов автономной регуляции на основе микроконтроллерной системы» // Актуальные проблемы физической и функциональной электроники. Материалы 23-й Всероссийской молодежной научной конференции. 2020. С. 248-249.

8. Курбако А. В., Навроцкая Е. В., Хорев В. С., Кудряшова В. В., Чернец Е. П., Посненкова О. М. «Влияние полосы пропускания фотоплетизмографического датчика на возможность анализа синхронизации низкочастотных процессов автономной регуляции» // Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика. Сборник трудов XV Всероссийской конференции молодых ученых. 2020. С. 141-142.

9. Курбако А. В., Кульминский Д. Д., Хорев В. С., Посненкова О. М. «Влияние полосы пропускания фотоплетизмографического датчика на возможность анализа низкочастотной регуляции сердечно-сосудистой системы» // Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине. Сборник статей Всероссийской школы-семинара. 2020. С. 145-147.

10. Kurbako A. V., Kulminskiy D. D., Borovkova E. I., Simonyan M. A., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Kiselev A. R., Karavaev A. S. «The influence of the photoplethysmographic sensors passband to the possibility of analyzing of low-frequency processes of autonomic control» // Dynamics of complex networks and their application in intellectual robotic. Collection of materials of the IV International School-Conference of Young Scientists. 2020. С. 152-153.

11. Курбако А. В., Боровкова Е. И., Кульминский Д. Д., Храмов А. Н., Ежов Д. М. «Сравнение методов диагностики в реальном времени фазовой синхронизации автогенераторов по их нестационарным временным рядам» //

Путь в науку. Математика. Тезисы докладов Всероссийской молодежной конференции. 2021. С. 77-80.

12. Курбако А. В., Боровкова Е. И., Храмов А. Н., Ежов Д. М., Кульминский Д. Д. «Новый метод диагностики фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля кровообращения в реальном времени» // Нелинейные дни в Саратове для молодых. Материалы XXIX Всероссийской научной конференции. 2021. С. 72-73.

13. Kurbako A. V., Kulminsky D. D., Borovkova E. I., Kiselev A. R., Skazkina V. V., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Karavaev A. S. «Real time method of autonomic control loops synchronization diagnostics» // Conference proceedings 3rd International Conference Volga Neuroscience Meeting. 2021. С. 70-72.

14. Курбако А. В., Кульминский Д. Д., Боровкова Е. И., Киселев А. Р., Сказкина В. В., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Безручко Б. П., Караваяев А. С. «Устройство и метод диагностики синхронизации контуров автономного контроля кровообращения в реальном времени» // Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика. Сборник трудов XVI Всероссийской конференции молодых ученых. 2021. С. 100-101.

15. Kurbako A. V., Kulminsky D. D., Borovkova E. I., Kiselev A. R., Skazkina V. V., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Karavaev A. S. "Modification of real-time method for diagnostics of synchronization between the autonomic control loops" // Proceedings of the V Scientific School «Dynamics of Complex Networks and their Applications». 2021. С. 134 – 136.

16. Kurbako A. V., Skazkina V. V., Borovkova E. I., Karavaev A. S. "A methods for calculating cardiointervalogram signals from a photoplethysmogram for analyzing the synchronization of the autonomic control loops of the cardiovascular system" // Тезисы докладов международной конференции "Динамические системы. Теория и приложения". 2022. С. 51-53.

17. Курбако А. В., Сказкина В. В., Боровкова Е. И., Караваяев А. С. Сравнение методов выделения сигнала кардиоинтервалограммы из

фотоплетизмограммы для оценки суммарного процента фазовой синхронизации // Доклады XVII Всероссийской конференции молодых ученых "Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика". 2022. С. 113-114.

18. Kurbako A., Skazkina V., Borovkova E., Karavaev A. Development of Real-Time Methods for Calculating Cardiointervalograms for Estimating the State of the Cardiovascular System Using a Single Photoplethysmogram Signal // Proceedings of the 6th Scientific School "Dynamics of Complex Networks and their Applications". 2022. P. 166-167.

19. Курбако А. В., Сказкина В. В., Боровкова Е. И., Караваев А. С. Методы расчета кардиоинтервалограммы из сигнала фотоплетизмограммы для анализа синхронизации контуров вегетативного контроля // Тезисы докладов Всероссийской молодежной конференции "Путь в науку. Математика". 2022. С. 54-57.

20. Kurbako A. V., Kulminsky D. D., Borovkova E. I., Kiselev A. R., Skazkina V. V., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Karavaev A. S. Real time method of autonomic control loops synchronization diagnostics // Материалы XIII научной конференции молодых ученых "Academic Achievements to the World. Natural Science". 2022. С. 90-93.

21. Ishbulatov Yu. M., Kurbako A. V., Vahlaeva A. M., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S. Mathematical model of the photoplethysmogram and electrocardiogram signals with a priory known pattern of the phase synchronization // Proceedings of the 7th Scientific School "Dynamics of Complex Networks and their Applications". 2023. P. 105-107.

СВИДЕТЕЛЬСТВА О РЕГИСТРАЦИИ ПРОГРАММ ДЛЯ ЭВМ

1. Курбако А. В., Сказкина В. В., Караваев А. С. Программа для получения, обработки и передачи с датчика фотоплетизмограммы на персональный компьютер. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020664251, 11.11.2020.

2. Курбако А. В., Сказкина В. В., Караваев А. С. Программа для получения, обработки, визуализации и сохранения на носители информации данных фотоплетизмограммы. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020664204, 09.11.2020.

3. Боровкова Е. И., Сказкина В. В., Курбако А. В., Караваев А. С. Программа для расчета коэффициента фазовой синхронизации с помощью оценки распределения разности мгновенных фаз сигналов. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021680559, 13.12.2021.

4. Курбако А. В., Караваев А. С. Программа для регистрации, обработки и передачи на персональный компьютер сигналов электрокардиограммы и фотоплетизмограммы. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2022613886, 15.03.2022.

5. Курбако А. В., Караваев А. С. Программа для расчета коэффициента фазовой синхронизации в реальном времени при помощи усреднения в скользящих окнах. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2022614835, 28.03.2022.

6. Курбако А. В., Караваев А. С. Программа для получения, обработки, визуализации и сохранения данных с прибора, регистрирующего сигналы электрокардиограммы и фотоплетизмограммы. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2022614037, 16.03.2022.

7. Сказкина В. В., Боровкова Е. И., Курбако А. В., Караваев А. С. Программа для расчёта коэффициента фазовой синхронизации контуров вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2022613684, 15.03.2022.

8. Сказкина В. В., Курбако А. В., Караваев А. С. Программа для анализа размаха колебаний фотоплетизмограммы. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2022660960, 13.06.2022.

9. Сказкина В. В., Курбако А. В., Караваев А. С. Программа для расчета спектральных индексов сигналов сердечно-сосудистой системы. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2022660961, 13.06.2022.

10. Сказкина В. В., Курбако А. В., Храмов А. Н. Программа для определения артефактов сигналов сердечно-сосудистой системы. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2023618824, 30.04.23.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The top 10 causes of death: [Электронный ресурс] // World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Дата обращения: 02.02.2024).
2. Global Burden of Disease (2019): [Электронный ресурс] // Institute for Health Metrics and Evaluation. URL: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019> (Дата обращения: 02.02.2024).
3. Burden of Disease: [Электронный ресурс] // Our World in Data. URL: <https://ourworldindata.org/burden-of-disease> (Дата обращения: 02.02.2024).
4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Advances in the Diagnosis and Evaluation of Disabling Physical Health Conditions. Washington, DC: The National Academies Press, 2023. 260 p.
5. Amran Md. Sh., Bahar N. B., Akash S. Perspective Chapter: Physiology and Pathology of the Cardiovascular System. Rijeka: IntechOpen. 2022. 592 p.
6. Jain K. Textbook of Personalized Medicine. New York: Humana New York. 2015. 732 p.
7. Williams G. J., Al-Baraikhan A., Rademakers F. E., Ciravegna F., Vosse F., Lawrie A., Rothman A., Ashley E., Wilkins M., Lawford P., Omholt S., Wisløff U., Nose R., Chico T., Gunn J., Morris P. Wearable technology and the cardiovascular system: the future of patient assessment // The Lancet Digital Health. 2023. V. 5. Iss. 7. P. E467-E476.
8. Аед В. М., Исаков Р. В., Сушкова Л. Т., Аль-Хайдри В. А. Алгоритм построения кардиоинтервалограммы на основе фонокардиограммы // Радиотехнические и телекоммуникационные системы. 2016. № 2. С. 34-43.
9. Лучицкая Е. С., Фунтова И. И., Киреев К. С. Возможности оценки параметров сердечной деятельности с использованием результатов космического эксперимента «Кардиовектор» // Пилотируемые полеты в космос. 2022. № 2. С. 116-122.
10. Трактирская О. А., Попова Е. В., Лащ Н. Ю., Адашева Т. В. Коморбидная патология сердечно-сосудистой системы у молодых пациентов с

ремиттирующим течением рассеянного склероза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2019. № 119. С. 72-80.

11. Sagaidachnyi A. A., Volkov I. Y., Fomin A. V. A thermometric device for monitoring oscillations of peripheral blood filling based on a high-pass filter // Biomedical Engineering. 2021. № 3. Vol. 55. P. 157-160.

12. Умнов И. Н., Бобров А. Л., Алёхин М. Н. Эхокардиография с контрастным усилением и количественной оценкой перфузии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом // Кардиология. 2020. Т. 60. № 2. С. 17-23.

13. Cheshire Jr W. P., Goldstein D. S. Autonomic uprising: the tilt table test in autonomic medicine // Clin Auton Res. 2019. V. 29(2), P. 215-230.

14. Горбунов В. М., Смирнова М. И., Курехян А. С., Драпкина О. М. Оценка клинического и амбулаторного артериального давления в практической работе врача первичного звена здравоохранения. Методические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22. № 7. С. 141-165.

15. Дроздов Д. В., Макаров Л. М. Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023. Методические рекомендации // РКЖ. 2023. Т. 28. № 10. С. 105-130.

16. Allen J., Zheng D., Kyriacou P. A., Elgendi M. Photoplethysmography (PPG): state-of-the-art methods and applications // Physiological Measurement. 2021. V. 42. № 10. P. 100301.

17. Kamshilin A. A. Imaging photoplethysmography as a reliable tool for monitoring tissue perfusion during open brain and sdbdominal surgeries // Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics. 2022. V. 86. P. S85-S91.

18. Королев А. И., Федорович А. А., Горшков А. Ю., Чащин М. Г., Дадаева В. А., Михайлова М. А., Омельяненко К. В., Стрелкова А. В., Драпкина О. М. Факторы фотоплетизмографии, ассоциированные с наличием невыявленной артериальной гипертонии у мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т. 22 № 7. С. 6-15.

19. Antiperovitch P., Mortara D., Barrios J., Avram R., Yee M. K., Khaless A. N., Cristal A., Tison G., Olgin J. Continuous atrial fibrillation monitoring from photoplethysmography // JACC: Clinical Electrophysiology. 2024. V. 10. № 2. P. 334-345.
20. Cullis P. The personalized medicine revolution: how diagnosing and treating disease are about to change forever. USA: Greystone Books. 2015. 176 p.
21. Гайтон А. К. и Холл Д. Э. Медицинская физиология. М.: Логосфера. 2008. 1296 с.
22. Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминуший Н. М., Голухова Е. З. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № 7. С. 128-189.
23. Лапитан Д. Г., Глазков А. А., Рогаткин Д. А. Оценка возрастных изменений эластичности стенок периферических сосудов методом фотоплетизмографии // Медицинская физика. 2020. Т. 3. № 87. С. 71-77.
24. Цой М. О., Постнов Д. Э. Метод выделения значимых компонент для оценки вариабельности формы пульсовых волн // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2021. Т. 21. № 1. С. 36-47.
25. Симонян М. А., Сказкина В. В., Посненкова О. М., Ишбулатов Ю. М., Шварц В. А., Боровкова Е. И., Горшков А. Ю., Федорович А. А., Джиева О. Н., Караваев А. С., Гриднев В. И., Драпкина О. М., Киселев А. Р. Анализ спектральных показателей сигнала фотоплетизмограммы и их динамики в зависимости от возраста пациента для задач скрининга сердечно-сосудистых заболеваний // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24. № 8. С. 73–79.
26. Караваев А. С., Киселев А. Р., Гриднев В. И., Боровкова Е. И., Прохоров М. Д., Постненкова О. М., Пономаренко В. И., Безручко Б. П., Шварц В. А. Фазовый и частотный захват 0.1 гц-колебаний в ритме сердца и барорефлекторной регуляции артериального давления дыханием с линейно меняющейся частотой у здоровых лиц // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 4. С. 93-104.

27. Негуляев В. О., Боровик А. С., Лукошкова Е. В., Тарасова О. С., Виноградова О. Л. Сравнение результатов оценки variability сердечного ритма по данным регистрации ЭКГ и артериального давления // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 3. С. 82-89.
28. Borovik A.S., Orlova E.A., Tomilovskaya E.S., Tarasova O.S., Vinogradova O.L. Phase coupling between baroreflex oscillations of blood pressure and heart rate changes in 21-day dry immersion // Front. Physiol. 2020. V. 11. P. 455.
29. Lancaster G., Iatsenko D, Piddle A., Ticcinelli V., Stefanovska A. Surrogate data for hypothesis testing of physical systems // Physics Reports. 2018. V. 748. P. 1-60.
30. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Posnenkova O.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P. Effects of antihypertensive treatment on cardiovascular autonomic control: a prospective study // The Anatolian Journal of Cardiology. 2014. V. 14. N. 8. P. 701-710.
31. Shvartz V. A., Karavaev A. S., Borovkova E. I., Mironov S. A., Ponomarenko V. I., Prokhorov M.D., Ishbulatov Y. M., Lapsheva E. E., Gridnev V. I., Kiselev A. R. Investigation of statistical characteristics of interaction between the low-frequency oscillations in heart rate variability and photoplethysmographic waveform variability in healthy subjects and myocardial infarction patients // Russian Open Medical Journal. 2016. V. 5. P. e0203.
32. Borovkova E. I., Hramkov A. N., Dubinkina E. S., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Ishbulatov Y. M., Kurbako A. V., Karavaev A. S., Prokhorov M. D. Biomarkers of the psychophysiological state during the cognitive tasks estimated from the signals of the brain, cardiovascular and respiratory systems // Eur. Phys. J. Spec. Top. 2023. V. 232. P. 625-633.
33. Karavaev A. S., Skazkina V. V., Borovkova E. I., Prokhorov M. D., Hramkov A. N., Ponomarenko V. I., Runnova A. E., Gridnev V. I., Kiselev A. R., Kuznetsov N. V., Chechurin L. S., Penzel T. Synchronization of the processes of autonomic control of blood circulation in humans is different in the awake state and in sleep stages // Front. Neurosci. 2022. V. 15. P. 791510.

34. Ponomarenko V.I., Karavaev A.S., Borovkova E.I., Hramkov A.N., Kiselev A.R., Prokhorov M.D., Penzel T. Decrease of coherence between the respiration and parasympathetic control of the heart rate with aging // *Chaos*. 2021. V. 31. P. 073105.
35. Kiselev A. R., Borovkova E. I., Shvartz V. A., Skazkina V. V., Karavaev A. S., Prokhorov M. D., Ispiryan A. Y., Mironov S. A., Bockeria O. L. Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia // *Scientific Reports*. 2020. V. 10. P. 2118.
36. Orlova E. A., Tarasova O. S., Son'kin V. D., Borovik A. S. Influence of Age on Baroreflex Synchronization of Blood Pressure and Heart Rate during the Passive Tilt Test // *Hum Physiol*. 2022. V. 22. P. 822-826.
37. Негуляев В. О., Орлова Е. А., Шарова А. П., Тарасова О. С., Виноградова О. Л., Боровик А. С. Увеличение синхронизации барорефлекторных волн артериального давления и частоты сердечных сокращений при воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела // *Физиология человека*. 2021. Т. 47. № 4. С. 44-50.
38. Орлова Е. А., Тарасова О. С., Виноградова О. Л., Боровик А. С. Оценка барорефлекторной регуляции сердечного ритма при велоэргометрической работе с различной мощностью // *Физиология человека*. 2021. Т. 47. № 2. С. 92-100.
39. Орлова Е. А., Тарасова О. С., Сонькин В. Д., Боровик А. С. Влияние возраста на барорефлекторную синхронизацию артериального давления и частоты сердечных сокращений при пассивной ортопробе // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2021. Т. 55. № 1. С. 46-50.2021.
40. Kiselev A. R., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Shvartz V. A. Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2012. V. 17. N. 3. P. 204-213.

41. Schreiber T., Schmitz A. Improved Surrogate Data for Nonlinearity Tests // *Phys. Rev. Lett.* 1996. V. 77. № 4. P. 635-638.
42. Kurbako A. V., Ishbulatov Yu. M., Vahlaeva A. M., Prokhorov M. D., Gridnev V. I., Bezruchko B. P., Karavaev A. S. Mathematical models of the electrocardiogram and photoplethysmogram signals to test methods for detection of synchronization between physiological oscillatory processes // *The European Physical Journal. Special Topics.* 2024. V. 233. N. 3. P.559–568.
43. Karavaev A. S., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Ruban E. I., Bezruchko B. P. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system // *Chaos.* 2009. V. 19. Iss. 3. P. 033112.
44. Kim K. B., Baek H. J. Photoplethysmography in Wearable Devices: A Comprehensive Review of Technological Advances, Current Challenges, and Future Directions // *Electronics.* 2023. V. 12. P. 2923.
45. Lu G., Yang F., Taylor J. A., J. F. Stein A comparison of photoplethysmography and ECG recording to analyse heart rate variability in healthy subjects // *Journal of Medical Engineering And Technology.* 2009. V. 33. Iss. 8. P. 634-641.
46. Eerikainen L. M., Bonomi A. G., Schipper F., Dekker L. R. C., Vullings R., de Morree H. M., Aarts R. M. Comparison between electrocardiogram- and photoplethysmogram-derived features for atrial fibrillation detection in free-living conditions // *Physiological Measurement.* 2018. V. 39. Iss. 8. P. 084001.
47. Wessel N., K. Berg, Kraemer J.F., Gapelyuk A., Rietsch K., Hauser T., Kurths J., Wenzel D., Klein N., Kolb C., Belke R., Schirdewan A., Kaab S. Cardiac autonomic dysfunction and incidence of de novo atrial fibrillation: heart rate variability vs. heart rate complexity // *Front. Physiol.* 2020. T. 11. P. 596844.
48. Gang Y., Malik M., Heart rate variability analysis in general medicine // *Indian Pacing Electrophysiol.* 2003. V. 3. №1. P. 34–40.

49. De Souza N. M., Vanderlei L. C. M., Garner D.M. Risk evaluation of diabetes mellitus by relation of chaotic globals to HRV // *Complexity*. 2015. V. 20. № 3. P. 84–92.
50. Shiogai Y., Stefanovska A., McClintock P. V. E. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing // *Phys. Rep.* 2010. V. 488. P. 51–110.
51. Porta A., Bari V., Ranuzzi G., De Maria B., Baselli G. Assessing multiscale complexity of short heart rate variability series through a modelbased linear approach // *Chaos*. 2017. V. 27. P. 093901.
52. Karavaev A. S., Ishbulatov Yu. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Kiselev A. R., Prokhorov M. D. Autonomic control is a source of dynamical chaos in the cardiovascular system // *Chaos*. 2019. V. 29. P. 121101.
53. Kiselev A. R., Borovkova E. I., Shvartz V. A., Skazkina V. V., Karavaev A. S., Prokhorov M. D., Ispiryan A. Y., Mironov S. A., Bockeria O. L. Low-frequency variability in photoplethysmographic waveform and heart rate during on-pump cardiac surgery with or without cardioplegia // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. P. 2118.
54. Barahona M., Poon C.-S. Detection of nonlinear dynamics in short, noisy time series // *Nature*. 1996. V. 381. P. 215–217.
55. Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Ishbulatov Y. M., Ponomarenko V. I., Kiselev A. R., Kurths J. Interbeat interval variability versus frequency modulation of heart rate // *Phys. Rev. E*. 2021. V. 103. P. 042404–042414.
56. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // *Physiol. Meas.* 2007. V. 28. P. R1–R39.
57. Karavaev A. S., Borovik A.S., Borovkova E. I., Orlova E. A., Simonyan M. A., Ponomarenko V. I., Skazkina V. V., Gridnev V. I., Bezruchko B. P., Prokhorov M. D., Kiselev A. R. Low-frequency component of photoplethysmogram reflects the autonomic control of blood pressure // *Biophys. J.* 2021. V. 120. P. 2657–2664.
58. Ringwood J. V., Malpas S. C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001. V. 280. P. R1105–R1111.

59. Kotani K., Struzik Z. R., Takamasu K., Stanley H. E., Yamamoto Y. Model for complex heart rate dynamics in health and disease // *Phys. Rev. E*. 2005. V. 72. P. 041904.
60. Karavaev A. S., Ishbulatov Yu. M., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Kiselev A. R., Runnova A. E., Hramkov A. N., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Kurths J., Penzel T. Simulating dynamics of circulation in the awake state and different stages of sleep using non-autonomous mathematical model with time delay // *Front. Physiol.* 2021. V. 11. P. 612787.
61. Ishbulatov Yu. M., Karavaev A. S., Kiselev A. R., Simonyan M. A., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Mironov S. A., Gridnev V. I., Bezruchko B. P., Shvartz V. A. Mathematical modeling of the cardiovascular autonomic control in healthy subjects during a passive head-up tilt test // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. P. 16525.
62. Karavaev A. S., Ishbulatov J. M., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Gridnev V.I., Bezruchko B. P., Kiselev A. R. Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2016. V. 10. № 3. P. 235–243.
63. Electrophysiology EF. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Task Force Eur. Soc. Cardiol. North Am. Soc. Pacing Electrophysiol. *Circ.* 1996. V. 93. P. 1043–1065.
64. Skazkina V. V., Kiselev A. R., Borovkova E. I., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A.S. Estimation of synchronization of contours of vegetative regulation of circulation from long time records // *Rus. J. Nonlin. Dyn.* 2018. V. 14. № 1. P. 3–12.
65. Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Posnenkova O.M., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P., Shvartz V.A. Evaluation of five-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2012. V. 17. № 3. P. 204–213.
66. Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Bezruchko B.P. Synchronization of low-frequency oscillations in the

cardiovascular system: application to medical diagnostics and treatment // Eur. Phys. J. Spec. Top. 2013. V. 222. P. 2687–2696.

67. Kiselev A.R., Mironov S.A., Karavaev A.S., Kulminskiy D.D., Skazkina V.V., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from earlobe and fingers // Physiol. Meas. 2016. V. 37. P. 580–595.

68. Prokhorov M.D., Borovkova E.I., Hramkov A.N., Dubinkina E.S., Ponomarenko V.I., Ishbulatov Yu.M., Kurbako A.V., Karavaev A.S. Changes in the power and coupling of infra-slow oscillations in the signals of EEG leads during stress inducing cognitive tasks // Appl. Sci. 2023. V. 13. P. 8390–8414.

69. Borovkova E.I., Hramkov A.N., Dubinkina E.S., Ponomarenko V.I., Bezruchko B.P., Ishbulatov Yu.M., Kurbako A.V., Karavaev A.S., Prokhorov M.D. Biomarkers of the psychophysiological state during the cognitive tasks estimated from the signals of the brain, cardiovascular and respiratory systems // Eur. Phys. J. Spec. Top. Plus. 2023. V. 232. № 5. P. 625–633.

70. Borovkova E.I., Prokhorov M.D., Kiselev A.R., Hramkov A.N., Mironov S.A., Agaltsov M.V., Ponomarenko V.I., Karavaev A.S., Drapkina O.M., Penzel T. Directional couplings between the respiration and parasympathetic control of the heart rate during sleep and wakefulness in healthy subjects at different ages // Front. Netw. Physiol. 2022. V. 2. P. 942700.

71. medicom-mtd.com. URL: http://medicom-mtd.com/htm/Licen/sert_13_temp.html (дата обращения: 04.03.2021).

72. Kraleman B., Fruhwirth M., Pikoovsky A., Rosenblum M., Kenner T., Schaefer J., Moser M. In vivo cardiac phase response curve elucidates human respiratory heart rate variability // Nat. Commun. 2013. V. 4. P. 2418.

73. Tang Q., Chen Z., Ward R., Elgendi M. Synthetic photoplethysmogram generation using two Gaussian functions // Sci. Rep. 2020. P. 10. № 1. P. 13883. McSharry E., Clifford G.D., Tarassenko L., Smith L.A. A dynamical model for

generating synthetic electrocardiogram signals // IEEE Trans. Biomed. Eng. 2003. V. 50. № 3. P. 289–294.

74. Mejia-Mejia E., May J.M., Torres R., Kyriacou P.A. Pulse rate variability in cardiovascular health: a review on its applications and relationship with heart rate variability // Physiol. Meas. 2020. V. 41. № 7. P. 07TR01.

75. Mormann F., Lehnertz K., David P., Elger C.E. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // Phys. D Nonlinear Phenom. 2000. V. 144. № 34. P. 358–369.

76. Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J. Synchronization: A universal concept in nonlinear sciences. Cambridge: Cambridge University Press. 2001. 411 p.
Блехман И. И. Синхронизация динамических систем. М.: Наука. 1971. 896 с.

77. Meissimilly G., Rodriguez J., Rodriguez G., Gonzalez R., Caiizares M. Microcontroller-Based Real-Time QRS Detector for Ambulatory Monitoring // Proceedings of the 25 Annual International Conference of the IEEE EMBS. 2003. P. 2881–2884.

78. ww1.microchip.com. URL:
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjM74a9h5vVAhVQlosKHaoiB2gQFjABegQIAxAD&url=http%3A%2F%2Fww1.microchip.com%2Fdownloads%2Fen%2Fdevicedoc%2F30453b.pdf&usg=AOvVaw3R9nav33JGDNBf-YeXLxEt> (дата обращения: 04.03.2021).

79. Onuri E. E., Awodele O., Adeagbo B. O., Madu N. C., Johnson I. E. Design and construction of a microcontroller-based heartbeat monitoring device with display // International Journal of Engineering & Technology. 2014. V. 3. Iss. 2. P. 279–289.

80. Боровкова Е. И., Караваев А. С., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д. Сопоставление методов диагностики фазовой синхронизованности по тестовым данным, моделирующим нестационарные сигналы биологической природы // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2015. Т. 15. Вып. 3. С. 36–42.

81. Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В., Гаврилушкин А. П., Довгалецкий П. Я., Кукушкин Ю. А., Миронова Т. Ф., Прилуцкий Д. А., Семенов А. В., Федоров В. Ф., Флейшман А. Н., Медведев М. М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. 2001. Т. 24. С. 66–85.
82. Айвазян С. А., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д. Прикладная статистика: Основы моделирования и первичная обработка данных. Справочное издание. М.: Финансы и статистика. 1983. 471 с.
83. Maximilian R., Andreas W. Fixed Point Library According to ISO/IEC Standard DTR 18037 for Atmel AVR Processors. Wien: IEEE Press, 2007. 138 p.
84. Боровкова Е. И., Караваев А. С., Киселев А. Р., Шварц В. А., Миронов С. А., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д. Метод диагностики синхронизованности 0.1-Гц ритмов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в реальном времени // Анналы аритмологии. 2014. Т. 11, № 2. Р. 129–136.
85. Steven W. S. Digital Signal Processing. A Practical Guide for Engineers and Scientists. New York : Newnes. 2003. 650 p.
86. Tehan P., Bray A., Keech R., Rounsley R., Carruthers A., Chuter V. H. Sensitivity and specificity of the toe brachial index for detecting peripheral arterial disease: initial findings // J. Ultrasound Med. 2015. V. 34. P. 1737–43.
87. Sonter J., Tehan P., Chuter V. Toe brachial index measured by automated device compared to duplex ultrasonography for detecting peripheral arterial disease in older people // Vascular. 2017. V. 25, Iss. 6. P. 612–617. Power M., Fell G., Wright M. Principles for high-quality, high-value testing // BMJ Evidence-Based Medicine. 2013. V. 18. P. 5–10.
88. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. 379 с.

89. Айфичер Э. С., Джервис Б. У. Цифровая обработка сигналов. Практический подход. 2-е изд. М.: Вильямс. 2004. 992 с.
90. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. В 3-х тт. М.: Мир. 2005. Т. 2.
91. Schäfer C., Rosenblum M.G., Kurths J., Abel H.-H. Synchronization in noisy systems and cardiorespiratory interaction // Nature. 1998. V. 392. № 6673. P. 239.
92. Караваев А.С., Ишбулатов Ю.М., Киселев А.Р., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Миронов С.А., Шварц В.А., Гриднев В.И., Безручко Б.П. Модель сердечно-сосудистой системы человека с автономным контуром регуляции среднего артериального давления // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 1. С. 70.
93. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Посненкова О.М., Прохоров М.Д., Пономаренко В.И., Безручко Б.П. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 17. № 4. С. 354.
94. Киселев А.Р., Караваев А.С., Гриднев В.И., Посникова О.М., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П., Шварц В.А. Оценка пятилетнего риска летального исхода и развития сердечнососудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе синхронизации 0,1 Гц-ритмов в сердечно-сосудистой системе // Саратов. науч.-мед. журн. 2010. Т. 6. № 1. С. 061.
95. Кульминский Д. Д., Курбако А. В., Сказкина В. В., Прохоров М. Д., Пономаренко В. И., Киселев А. Р., Безручко Б. П., Караваев А. С. Разработка цифрового датчика пальцевой фотоплетизмограммы // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2021. Т. 21. вып. 1. С. 58–68.
96. Курбако А. В., Кульминский Д. Д., Боровкова Е. И., Киселев А. Р., Сказкина В. В., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Безручко Б. П., Гриднев В. И., Караваев А. С. Повышение чувствительности метода диагностики в

реальном времени фазовой синхронизации автогенераторов по их нестационарным временным рядам // Известия вузов. ПНД. 2021. Т. 29. № 6. С. 892–904.

97. Кульминский Д.Д., Астахов О.В., Киселев А.Р., Караваяев А.С. Диагностика синхронизации 0,1 Гц ритмов сердечно-сосудистой системы по универсальным данным // Тез. докл. VIII Всерос. конф. молодых ученых “Нанопотоника, наноэлектроника и нелинейная физика”. Саратов: Изд-во Сарат. унта; 2013. С. 139.

98. Rosenblum M.G., Pikovsky A.S., Kurths J., Schafer C., Tass P.A. Phase synchronization: from theory to data analysis // Neuro-Informatics and Neural Modelling. Handbook of Biological Phys. V.4. Eds. by F. Moss, S. Gielen. Amsterdam: Elsevier, 2001. P. 269.

99. Imai Y.1, Aihara A., Ohkubo T., Nagai K., Tsuji I., Minami N., Satoh H., Hisamichi S. Factors that affect blood pressure variability - a preliminary study // American journal of hypertension 1997. V. 10. Iss. 11. P. 1281-1289.

100. Mormann F., Lehnertz K., David P., Elger C.E. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // Physica D: Nonlinear Phenomena. 2000. V. 144. Iss. 3–4. P. 358–369.

101. Skazkina VV, Krasikova NS, Borovkova EI, Ishbulatov YuM, Gorshkov AYu, Korolev AI, Dadaeva VA, Fedorovich AA, Kuligin AV, Drapkina OM, Karavaev AS, Kiselev AR. Synchronization of autonomic control loops of blood circulation in patients with COVID-19 // Russian Open Medical Journal 2021; 10: e0307.

102. Bashkatov A., Genina E., Kochubey V., Tuchin V. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm // J. Phys. D: Appl. Phys. 2005. V. 38. P. 2543.

103. Elgendi M., Fletcher R., Liang Y., Howard N., Lovell N. H., Abbott D., Lim K., Ward R. The use of photoplethysmography for assessing hypertension // Digital Medicine. 2019. V. 2. P. 60.

104. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology // *Circulation*. 1996. V. 93. P. 1043–1065.