

Определение направленности связи между временными рядами, выделенными из биологических данных крыс, методом моделирования фазовой динамики периодических процессов

© О.Е. Дик,¹ А.Л. Глазов²

¹ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
199034 Санкт-Петербург, Россия

² Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,
194021 Санкт-Петербург, Россия
e-mail: dickviola@gmail.com, glazov.holo@mail.ioffe.ru

Поступило в Редакцию 6 июня 2023 г.

В окончательной редакции 14 июля 2023 г.

Принято к публикации 14 августа 2023 г.

Метод выявления направленной связи между осцилляторами на основе моделирования фазовой динамики слабосвязанных и слабозашумленных периодических процессов применен для определения направленности связи между временными рядами, выделенными из биологических сигналов. В качестве исходных данных были использованы нейронная активность, артериальное давление и ритм дыхания анестезированных крыс. Выявлены различные варианты направленности связи между анализируемыми временными рядами.

Ключевые слова: направленность связи, ритм дыхания, кровяное давление, нейронная активность, индекс направленности.

DOI: 10.61011/JTF.2023.10.56291.144-23

Введение

Взаимодействие между слабосвязанными динамическими системами представляет значительный интерес для анализа разнообразных природных явлений. При рассмотрении такого взаимодействия могут быть использованы различные подходы, связанные с анализом частотной и фазовой синхронизации сигналов. Например, метод аналитического сигнала, включающий преобразование Гильберта [1,2] и метод вейвлетного преобразования [3] используются для выявления синхронизации между ритмами сердечно-сосудистой и дыхательной систем [4–8], между ритмической стимуляцией и ответами мозга [9,10].

Важной характеристикой такого взаимодействия является направленность связей между различными физиологическими системами [11,12]. В настоящей работе рассматривается взаимодействие между флуктуациями артериального давления крови и вариабельностью нейронной активности мозга на частоте дыхания, потому что взаимодействие сердечно-сосудистой и дыхательной систем включает в себя нервный контроль обеих систем [13,14]. Патологические состояния могут изменять эти взаимодействия [14–16]. Например, болевые воздействия на наркотизированных крысах, имитирующие боль у пациентов с синдромом раздраженной кишки [17], сопровождаются реакциями нейронов висцеральных ядер ствола мозга, изменениями частоты сердечных сокращений и артериального давления [18]. Такие изменения предполагают выяснение взаимодействия между флукту-

ациями артериального давления крови и вариабельностью активности нейронов мозга на частоте дыхания.

В работах [4,14,19,20] было показано, что, хотя степень направленности может меняться во времени, колебания дыхания являются доминирующими по отношению к колебаниям сердечного ритма. Исключения составляют новорожденные, у которых связывание сердечного и дыхательного ритмов симметрично с момента рождения до полугода, а после полугода влияние дыхательного ритма на сердечно-сосудистый ритм становится доминантным, как и у взрослых людей [21]. В работе [22] на основании вычисления индекса направленности с помощью фазовой динамики было установлено, что дыхание управляет фазовой синхронизацией между артериальным давлением и колебаниями сердечного ритма. Однако связи между вариабельностью дыхания, артериального давления крови и интервалов нейронной активности не анализировались.

Оценка направленности связей может быть выполнена на основании различных методов нелинейной динамики, связанных с определением причинно-следственной связи по Грейнджеру [23], с вычислением индекса направленности с помощью фазовой динамики [4,19,24,25] или с нахождением совместных рекуррентностей [20,26,27].

В настоящее время взаимосвязь связей сердечно-сосудистой и дыхательной, а также дыхательной и нервной систем считается не совсем ясной [28], поэтому получение дополнительной информации о направленности связей в рассматриваемых системах является необходимым условием для выявления роли каждой связи в гомеостазе и патофизиологии.

Целью настоящей работы является определение направленности связей между вариабельностью артериального давления крови и дыхания, а также между вариабельностью интервалов нейрональной активности и артериального давления анестезированных крыс методом моделирования фазовой динамики слабосвязанных и слабо зашумленных периодических процессов.

Для проверки оценок статистической значимости направленности связи мы использовали модель двух односторонне связанных генераторов Ван дер Поля. Затем этот метод был применен к экспериментальным данным.

1. Метод оценки направленности связи между временными рядами

Метод выявления направленной связи между взаимодействующими системами 1 и 2, рассмотренный в работах [19,29–34], основан на моделировании фазовой динамики для слабосвязанных и слабо зашумленных периодических процессов $x_1(t)$ и $x_2(t)$. Этот метод предполагает построение экспериментальной модели фазовой динамики анализируемых систем по дискретным записям сигналов (временным рядам). Для этого для сигналов, представленных временными рядами $x_1(t) = \{x_1(t_i)\}_{i=1}^N$ и $x_2(t) = \{x_2(t_i)\}_{i=1}^N$, где N — длина ряда, $t_i = i\Delta t$, Δt — интервал дискретизации, вычисляются временные ряды фаз колебаний $\varphi_1(t) = \{\varphi_1(t_i)\}_{i=1}^N$ и $\varphi_2(t) = \{\varphi_2(t_i)\}_{i=1}^N$.

В настоящей работе мгновенные фазы $\varphi_1(t)$ и $\varphi_2(t)$ оценивались с помощью преобразования Гильберта. Затем по вычисленным фазам строилась модель фазовой динамики вида

$$\begin{aligned} \Delta\varphi_1(t) &= F_1(\varphi_1(t), \varphi_2(t), a_1) + \varepsilon_1(t), \\ \Delta\varphi_2(t) &= F_2(\varphi_2(t), \varphi_1(t), a_2) + \varepsilon_2(t), \end{aligned} \quad (1)$$

где $\Delta\varphi_1(t) = \varphi_1(t+\tau) - \varphi_1(t)$ и $\Delta\varphi_2(t) = \varphi_2(t+\tau) - \varphi_2(t)$ — приращения фаз на временном интервале τ , $\varepsilon_1(t)$ и $\varepsilon_2(t)$ — гауссовы шумы с нулевым средним.

Функции $F_1(\varphi_1(t), \varphi_2(t), a_1)$ и $F_2(\varphi_2(t), \varphi_1(t), a_2)$ описываются многочленами вида [19,29]:

$$F_j(\varphi_1, \varphi_2, a_j) = \sum_{m,n} a_{j,m,n} \exp(i(m\varphi_1 + n\varphi_2)), \quad j = 1, 2. \quad (2)$$

Следуя [19,29], в данной работе использовались значения τ , равные меньшему из характерных периодов колебаний для двух анализируемых сигналов, и значения $m \leq 3, n \leq 3$.

Для оценки значений коэффициентов $a_{j,m,n}$ использовался метод наименьших квадратов, т.е. нахождение минимума целевой функции вида

$$S_j^2 = \sum_{i=1}^{N-\tau} \left(\Delta\varphi_j(t_i) - F_j(\varphi_1(t_i), \varphi_2(t_i), a_j) \right)^2, \quad j = 1, 2, \quad (3)$$

где $a_j = \{a_{j,m,n}\}$ — вектор коэффициентов.

После подстановки найденных оценок коэффициентов a_j в формулы (2) вычислялись оценки функций $F_j(\varphi_1(t), \varphi_2(t), a_j), j = 1, 2$.

Затем эти функции использовались для вычисления коэффициентов c_1 и c_2 , которые определяют взаимные зависимости фазовой динамики двух систем. Влияние (сила воздействия) второй системы на первую (квадрат коэффициента c_1) определяется как крутизна зависимости функции F_1 от φ_2 , а сила воздействия первой системы на вторую (квадрат коэффициента c_2) определяется как крутизна зависимости функции F_2 от φ_1 [19]:

$$\begin{aligned} c_1^2 &= \frac{1}{2\pi^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} \left(\frac{\partial F_1(\varphi_1(t), \varphi_2(t), a_1)}{\partial \varphi_2} \right)^2 d\varphi_1 d\varphi_2, \\ c_2^2 &= \frac{1}{2\pi^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} \left(\frac{\partial F_2(\varphi_2(t), \varphi_1(t), a_2)}{\partial \varphi_1} \right)^2 d\varphi_1 d\varphi_2. \end{aligned} \quad (4)$$

После подстановки функций $F_1(\varphi_1(t), \varphi_2(t), a_j)$ и $F_2(\varphi_1(t), \varphi_2(t), a_j)$ в выражения (4) в соответствии с работой [29] находились оценки коэффициентов c_1^2 и c_2^2 , выраженные через коэффициенты многочленов (2) в виде

$$\gamma_1 = \bar{c}_1^2 = \sum_{m,n} n^2 a_{1,m,n}^2, \quad \gamma_2 = \bar{c}_2^2 = \sum_{m,n} m^2 a_{2,m,n}^2. \quad (5)$$

В качестве критерия статистической значимости принималось условие $\gamma_j - 1.6\sigma_j < 0$, где оценки дисперсий σ_j величин $\gamma_j, j = 1, 2$ вычисляются для тех же анализируемых рядов по формулам, предложенным в работе [30]:

$$\sigma_1^2 = \sum_{j=1}^3 n_j^4 \sigma_{1,j}^4, \quad \sigma_2^2 = \sum_{j=1}^3 m_j^4 \sigma_{2,j}^4, \quad (6)$$

где

$$\begin{aligned} \sigma_{k,j}^2 &= \frac{2\sigma_{\varepsilon k}^2}{N} \left[1 + 2 \sum_{i=1}^{\tau/\Delta t - 1} (1 - i\Delta t/\tau) \cos((m_i a_{k,1,1} + n_i a_{k,2,1}) \right. \\ &\quad \left. \times i\Delta t/\tau) \exp(-(m_j^2 \sigma_{\varepsilon 1}^2 + n_j^2 \sigma_{\varepsilon 2}^2) i\Delta t/2\tau) \right], \quad k = 1, 2; \end{aligned} \quad (7)$$

оценки дисперсии шума $\sigma_{\varepsilon 1}^2$ и $\sigma_{\varepsilon 2}^2$ вычисляются по формулам

$$\begin{aligned} \sigma_{\varepsilon 1}^2 &= \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N \left[(\varphi_1(t_i + \tau) - \varphi_1(t_i)) \right. \\ &\quad \left. - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\varphi_1(t_i + \tau) - \varphi_1(t_i)) \right]^2, \end{aligned}$$

$$\sigma_{\varepsilon_2}^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N \left[(\varphi_2(t_i + \tau) - \varphi_2(t_i)) - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\varphi_2(t_i + \tau) - \varphi_2(t_i)) \right]^2. \quad (8)$$

Такой критерий соответствует доверительному 95% интервалу, при выполнении условия $\gamma_1 - 1.6\sigma_1 > 0$ делается вывод о наличии воздействия второй системы на первую с вероятностью ошибки не более 0.05, а при выполнении условия $\gamma_2 - 1.6\sigma_2 > 0$ учитывается преобладающее влияние первой системы на вторую с той же вероятностью ошибки. При одновременном выполнении обоих условий делается вывод о наличии двунаправленного или взаимного воздействия двух систем друг на друга [35].

Индекс направленности связи вычисляется по формуле, предложенной в работе [19]:

$$d^{(1,2)} = \frac{\sqrt{\gamma_2} - \sqrt{\gamma_1}}{\sqrt{\gamma_2} + \sqrt{\gamma_1}}. \quad (9)$$

Индекс направленности $d^{(1,2)}$ принимает значения от -1 до $+1$. Величина $d^{(1,2)}$, близкая к $+1$, соответствует однонаправленному связыванию, при котором система 1 управляет системой 2. Величина $d^{(1,2)}$, близкая к -1 , соответствует однонаправленному связыванию в противоположном направлении, при котором система 2 управляет системой 1. Значение $d^{(1,2)}$, близкое к нулю, соответствует симметричной двунаправленной связи.

В работе [29] показано, что метод оценки направленности связи между взаимодействующими системами на основании моделирования фазовой динамики анализируемых систем может применяться к данным, для которых значение индекса фазовой синхронизации ρ не превышает значения 0.6. В связи с этим мы предварительно вычисляли индекс фазовой синхронизации по следующей формуле [4]:

$$\rho = \left| \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \exp(j(\varphi_2(t_i) - \varphi_1(t_i))) \right|. \quad (10)$$

2. Модель двух связанных генераторов Ван дер Поля

В качестве модели рассмотрим две однонаправленно связанные системы генераторов Ван дер Поля с частотами ω_1 и ω_2 и параметром связи μ [36]. Эта модель описывается уравнениями

$$\begin{aligned} \frac{d^2x_1}{dt^2} - 0.5(1-x_1^2) \frac{dx_1}{dt} + \omega_1^2 x_1 &= \mu \left(\frac{dx_2}{dt} - \frac{dx_1}{dt} \right), \\ \frac{d^2x_2}{dt^2} - 0.5(1-x_2^2) \frac{dx_2}{dt} + \omega_2^2 x_2 &= 0. \end{aligned} \quad (11)$$

Уравнения (11) численно решались с использованием процедуры Рунге–Кутты четвертого порядка с шагом 0.03 s, продолжительность времени интегрирования составляла 600 s, что соответствовало 20 000 значениям данных.

Рис. 1 иллюстрирует асимметрию связи для параметров модели $\omega_1 = 1.11$, $\omega_2 = 0.89$ и $\mu = 0.1$. Как видно из рис. 1, график функции связи $F_2(\varphi_2, \varphi_1)$ имеет плоский вид (рис. 1, b), в отличие от графика синусоидальной функции связи $F_1(\varphi_1, \varphi_2)$ (рис. 1, a). Это свидетельствует о слабом влиянии первой системы на вторую и о значительном влиянии второй системы на первую. Значение индекса фазовой синхронизации $\rho = 0.12$, т.е. меньше порогового значения 0.6 [29]. Величина $\gamma_1 = 0.036$, оценка дисперсии $\sigma_1 = 0.005$, $\gamma_1 - 1.6\sigma_1 > 0$, т.е. оценка влияния второй системы на первую может считаться статистически значимой с вероятностью ошибки не более 0.05.

Значение индекса направленности связи $d^{(1,2)} = -0.98$, что соответствует однонаправленному связыванию, при котором второй генератор Ван дер Поля является ведущим, а первый — ведомым.

3. Анализ экспериментальных данных

В качестве экспериментальных данных были рассмотрены одновременно зарегистрированные колебания артериального давления, дыхания и нейрональной активности крыс, предоставленные лабораторией кортико-висцеральной физиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, и зарегистрированные в соответствии с Директивой Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС), а также требованиями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (заключение № 02/24 от 24 февраля 2020). Эти данные были получены для 10 крыс, внутривенно наркотизированных уретаном (1.5 mg/kg, ICN Biomedical Inc., США). Серия записей для каждой крысы повторялась 6 раз.

Артериальное давление регистрировалось с помощью полупроводникового датчика давления, расположенного в катетере, установленном в бедренной артерии (MLT0670, ADInstruments Ltd., Великобритания). Колебания дыхания определялись как колебания концентрации CO_2 , измеренные на входе и на выходе с помощью датчика, расположенного в эндотрахеальной трубке (CapnoScan End-Tidal CO_2 Monitoring Modular System, USA).

Регистрация внеклеточной нейрональной активности осуществлялась вольфрамовым электродом (WPI, США) с кончиком диаметром $1 \mu\text{m}$ и сопротивлением около $1-2 \text{ M}\Omega$, погруженным в ткань мозга в область, соответствующей каудальной вентролатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга. Это связано с тем, что именно в этой области продолговатого мозга

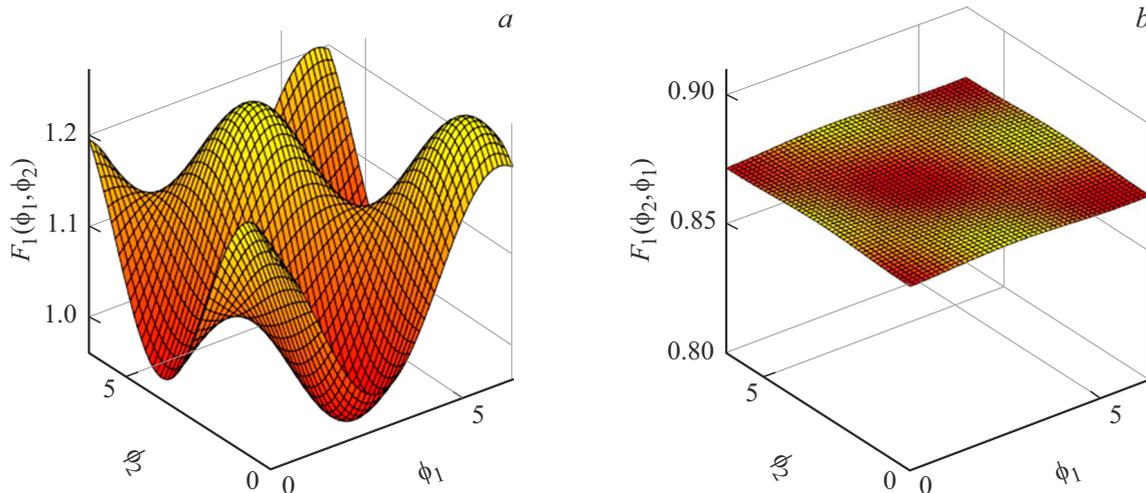


Рис. 1. *a* — асимметрия связи для модели двух однонаправленно связанных генераторов Ван дер Поля; *b* — функции связи $F_1(\varphi_1, \varphi_2)$ и $F_2(\varphi_2, \varphi_1)$.

обнаружены группы нейронов, отвечающие на болевое колоректальное растяжение [37,38].

Длительность регистрации одной серии записей составляла 65 s, частота дискретизации — 10 000 Hz.

Из предоставленных данных нейрональной активности и колебаний артериального давления мы выделили кривые варибельности интервалов нейрональной активности (NAV) и варибельности интервалов систолического кровяного давления (BPV). Эти кривые содержали последовательности временных интервалов между локальными максимумами исходных данных нейрональной активности и артериального давления.

В силу нерегулярности этих интервалов, полученные последовательности были неэквилидистантны по времени. Для того чтобы преобразовать неэквилидистантные последовательности в эквидистантные, мы использовали интерполяцию полученных последовательностей кубическими сплайнами с передискретизацией до частоты 1000 Hz.

Затем в случае наличия нелинейных трендов и низко- и высокочастотных колебаний в полученных эквидистантных последовательностях NAV и BPV, эти последовательности были подвергнуты удалению трендов и полосовой фильтрации в диапазоне от 1 до 3 Hz для дальнейшего анализа компонент этих кривых с основными частотами, близкими к частоте дыхательного ритма (RES).

Ранее эти данные были использованы нами в работе [31], в которой с помощью метода синхросжатого вейвлет-преобразования мы показали наличие фазовой синхронизации между временными рядами NAV и BPV на частоте дыхания или между BPV и RES при болевом колоректальном растяжении.

В настоящей работе мы проанализировали направленность связи между временными рядами NAV, BPV и RES до болевого воздействия и вызванной этим

воздействием фазовой синхронизации, поскольку метод определения направленности связи между временными рядами на основе моделирования фазовой динамики не применим для режима фазовой синхронизации, так как в этом случае фазы двух взаимодействующих систем не являются независимыми переменными при построении модели фаз [19].

На рис. 2 показаны примеры коротких фрагментов длительностью 2 s экспериментальных записей нейрональной активности (рис. 2, *a*) и колебаний артериального давления крысы (рис. 2, *b*), фрагменты длительностью 25 s колебаний дыхания (рис. 2, *c*), а также фрагменты вычисленных кривых временных рядов варибельности интервалов нейрональной активности (NAV) (рис. 2, *d*) и варибельности интервалов артериального давления (рис. 2, *e*).

Узкополосные спектры Фурье этих временных рядов NAV и BPV с основными частотами, близкими к частоте дыхательного ритма, представленные на рис. 2, *f, g*, демонстрируют возможность нахождения мгновенных фаз на основании моделирования фазовой динамики слабосвязанных периодических процессов.

На рис. 3 представлен вариант взаимосвязи между временными рядами интервалов варибельности нейрональной активности и варибельности интервалов артериального давления. Приведенные графики свидетельствуют об асимметрии связывания и значительном влиянии варибельности интервалов артериального давления на варибельность интервалов нейрональной активности, так как функция связи $F_{BPV}(\varphi_{NAV}, \varphi_{BPV})$ имеет меньший диапазон флуктуаций вокруг круговой частоты $\omega \sim 2\pi f_{BPV} \sim 11.2$ (рис. 3, *c*) по сравнению с функцией $F_{NAV}(\varphi_{NAV}, \varphi_{BPV})$ (рис. 3, *b*). Значение индекса фазовой синхронизации $\rho = 0.11 < 0.6$. Оценка $\gamma_1 = 0.15$, оценка дисперсии $\sigma_1 = 0.06$, $\gamma_1 - 1.6\sigma_1 > 0$, т.е. для данного примера оценка влияния второй (сердечно-сосудистой)

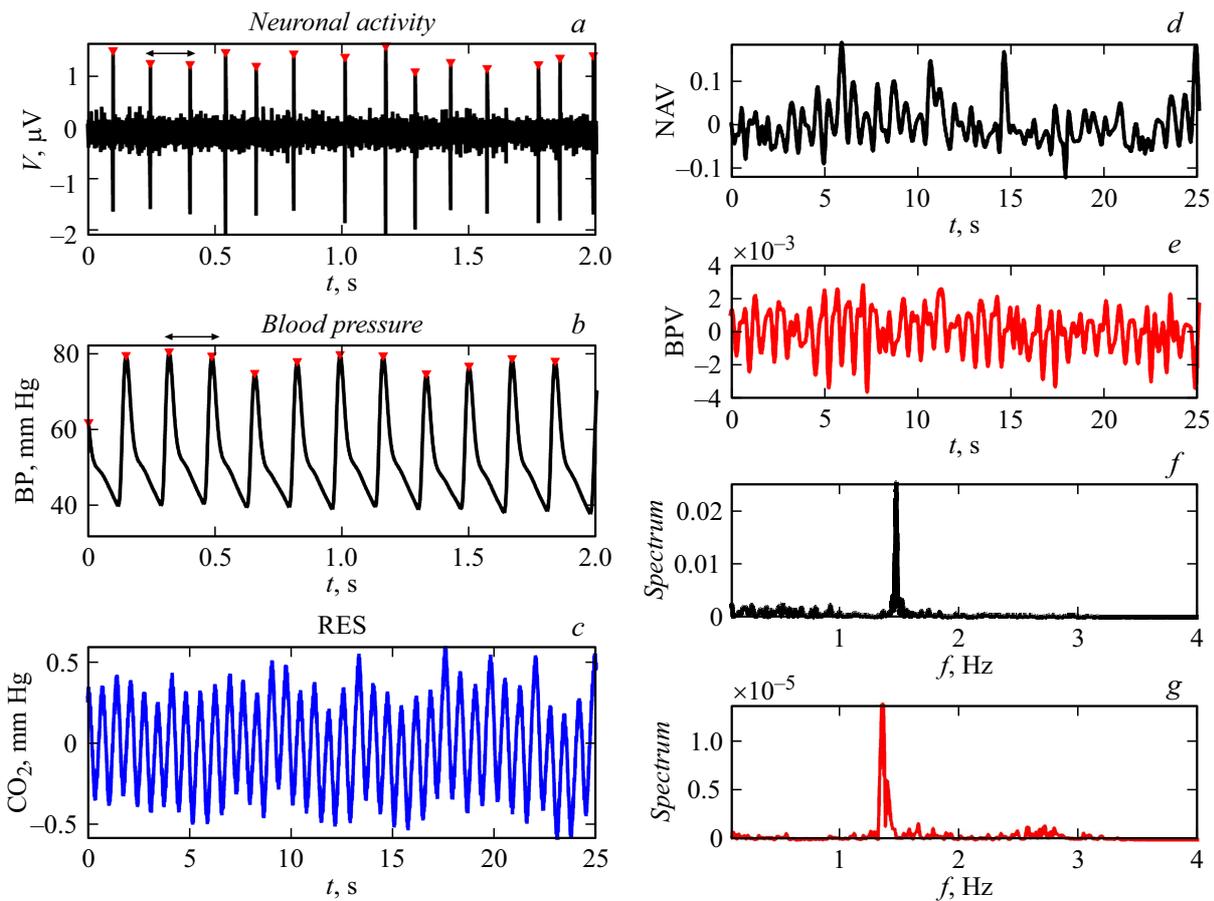


Рис. 2. Фрагменты нейрональной активности (a), артериального давления (b) и колебания дыхания (c). Интервалы между локальными максимумами обозначены стрелками. Кривые вариальности интервалов нейрональной активности (NAV) (d) и вариальности интервалов артериального давления (BPV) (e); f,g — спектры Фурье для NAV и BPV.

системы на первую (нервную) является статистически значимой с вероятностью ошибки не более 0.05. Значение индекса направленности связи $d^{(NAV,BPV)} = -0.61$, что соответствует однонаправленному связыванию, при котором система, генерирующая временной ряд BPV, является ведущей, а система, генерирующая ряд NAV, — ведомой.

Рис. 4 иллюстрирует вариант взаимосвязи между временными рядами вариальности интервалов артериального давления и ритмом дыхания. Функция $F_{BPV}(\phi_{BPV,RES})$ характеризуется большим диапазоном изменений значений (рис. 4, b) по сравнению с функцией $F_{RES}(\phi_{BPV,RES})$, флуктуирующей вокруг круговой частоты $\omega \sim 2\pi f_{BPV} \sim 11.5$ (рис. 4, c). Это позволяет сделать вывод о значительном влиянии ритма дыхания на вариальность интервалов артериального давления в данном примере. Значение индекса фазовой синхронизации $\rho = 0.27 < 0.6$. Оценка $\gamma_1 = 0.34$, оценка дисперсии $\sigma_1 = 0.09$, $\gamma_1 - 1.6\sigma > 0$, т.е. оценка влияния второй (дыхательной) системы на первую (сердечно-сосудистую) является статистически значимой с вероятностью ошибки не более 0.05. Значение индекса направленности связи $d^{(BPV,RES)} = -0.73$, это соответ-

ствует однонаправленному связыванию, при котором система, генерирующая дыхательный ритм RES, оказывается ведущей, а система, генерирующая ряд BPV, — ведомой.

По результатам оценки направленности связи были выявлены взаимосвязи между временными рядами NAV и BPV и между BPV и RES. Данные представлены в таблице. Значение индекса фазовой синхронизации меньше порогового $\rho < 0.6$ для всех данных, что свидетельствует об отсутствии фазовой синхронизации между анализируемыми временными рядами NAV и BPV и между BPV и RES.

Ни одно из условий $\gamma_{NAV} - 1.6\sigma_{NAV} > 0$, $\gamma_{BPV} - 1.6\sigma_{BPV} > 0$, или $\gamma_{RE} - 1.6\sigma_{RES} > 0$ не выполнялось для двух из десяти крыс, поэтому направленность связи не могла быть для них определена. В связи с этим таблица содержит данные для восьми крыс.

Данные таблицы показывают, что для 6 из 8 крыс является однонаправленность связей (BPV→NAV) между временными рядами NAV и BPV. Об этом свидетельствуют выполнение условия $\gamma_{NAV} - 1.6\sigma_{NAV} > 0$ и отрицательное значение индекса направленности $d^{(NAV,BPV)}$ близкое к -1 . Среднее значение индекса направлен-

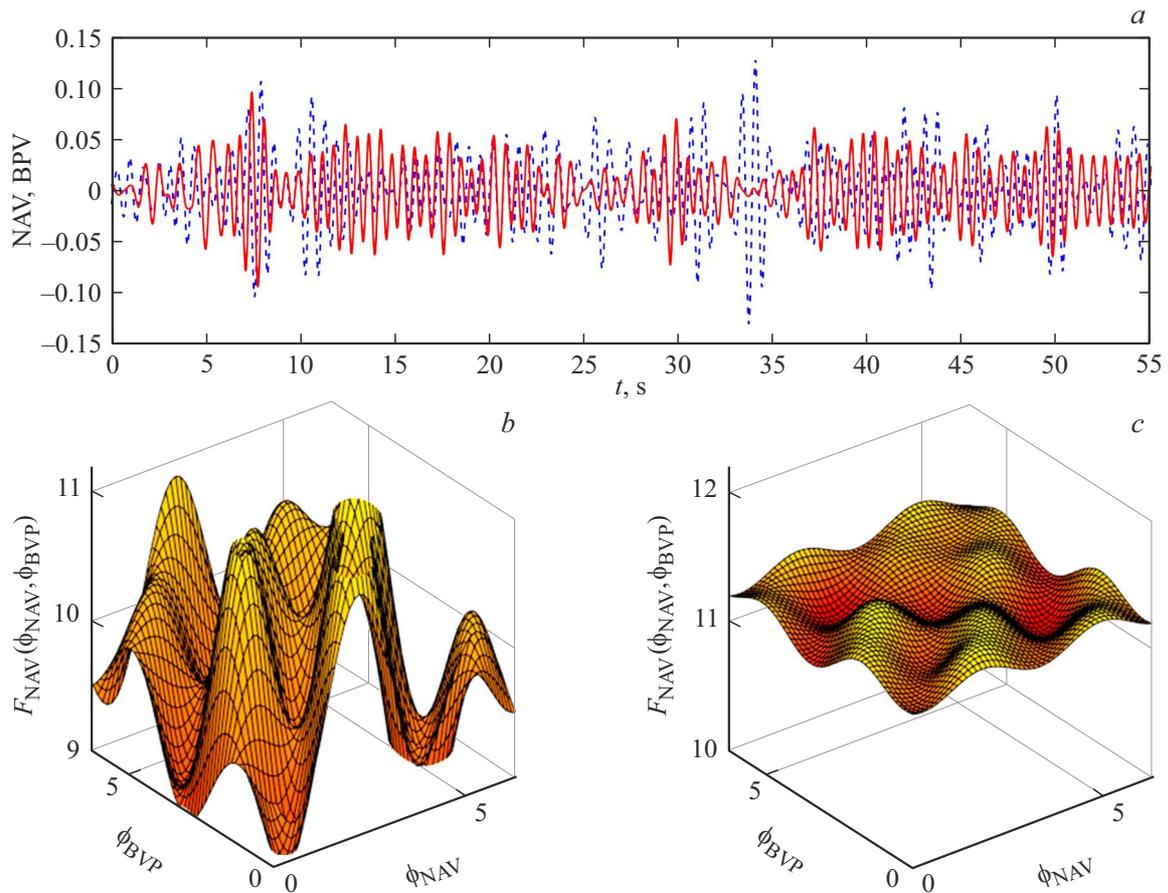


Рис. 3. Взаимосвязь между вариабельностью интервалов нейрональной активности и вариабельностью интервалов артериального давления крысы; *a* — фрагменты NAV (штрихпунктирная кривая) и BPV (сплошная кривая); *b, c* — функции связи $F_{NAV}(\varphi_{NAV}, \varphi_{BPV})$ и $F_{BPV}(\varphi_{NAV}, \varphi_{BPV})$.

Значения индексов фазовой синхронизации $\rho^{NAV-BPV}$, $\rho^{BPV-RES}$ и направленности связи $d^{(NAV, BPV)}$, $d^{(BPV, RES)}$, а также оценок $\gamma_{NAV} - 1.6\sigma_{\gamma_{NAV}}$ и $\gamma_{BPV} - 1.6\sigma_{\gamma_{BPV}}$

№	$\rho^{NAV-BPV}$	$d^{(NAV, BPV)}$	$\gamma_{NAV} - 1.6\sigma_{\gamma_{NAV}}$	$\rho^{BPV-RES}$	$d^{(BPV, RES)}$	$\gamma_{BPV} - 1.6\sigma_{\gamma_{BPV}}$
1	0.12	-0.71	0.018	0.25	-0.81	0.045
2	0.27	-0.73	0.008	0.17	-0.87	0.036
3	0.17	-0.75	0.004	0.28	-0.85	0.015
4	0.13	-0.80	0.006	0.23	-0.82	0.026
5	0.25	-0.62	0.039	0.16	-0.77	0.019
6	0.23	-0.77	0.007	0.34	0.07	0.067
7	0.17	0.05	0.045	0.37	0.05	0.055
8	0.27	0.09	0.037	0.15	0.09	0.048

ности для этих серий $d^{(NAV, BPV)} = -0.71 \pm 0.06$. Это отрицательное значение свидетельствует о том, что для этих данных сердечно-сосудистая система является ведущей, а нервная система — управляемой. Для остальных 2 из 8 крыс связь между временными рядами NAV и BPV определяется как двунаправленная. При

этом выполняются оба условия $\gamma_{NAV} - 1.6\sigma_{\gamma_{NAV}} > 0$ и $\gamma_{BPV} - 1.6\sigma_{\gamma_{BPV}} > 0$ и близкое к нулю значение индекса направленности (среднее значение индекса направленности $d^{(NAV, BPV)} = 0.07 \pm 0.02$). В этих случаях нервная и сердечно-сосудистая системы оказываются взаимозависимыми.

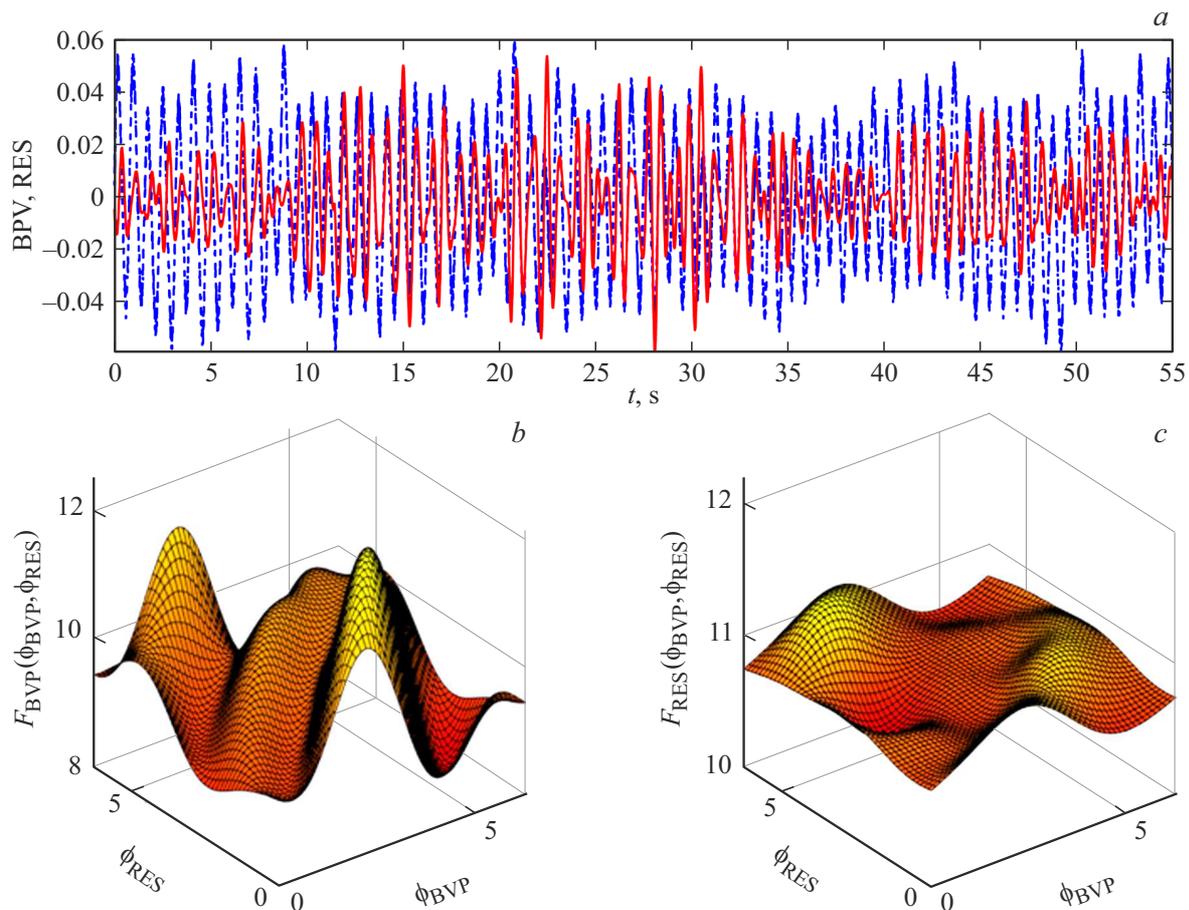


Рис. 4. Взаимосвязь между вариабельностью интервалов артериального давления и ритмом дыхания крысы; *a* — фрагменты RES (штрихпунктирная кривая) и BPV (сплошная кривая); *b, c* — функции связи $F_{BPV}(\phi_{BPV}, \phi_{RES})$ и $F_{RES}(\phi_{BPV}, \phi_{RES})$.

При анализе взаимосвязи между временными рядами BPV и RES статистически значимая однонаправленность была определена для 5 из 8 крыс. При этом выполняется условие $\gamma_{BPV} - 1.6\sigma_{BPV} > 0$, и значение индекса направленности $d^{(BPV, RES)}$ близко к -1 . Среднее значение индекса направленности $d^{(BPV, RES)} = -0.82 \pm 0.04$. Система дыхания в этих сериях записей является ведущей, а сердечно-сосудистая система является ведомой.

В остальных данных (для 3 из 8 крыс) связь между временными рядами BPV и RES была определена как двунаправленная в связи с тем, что значение индекса направленности $d^{(BPV, RES)}$ близко к нулю и выполняются оба условия $\gamma_{BPV} - 1.6\sigma_{BPV} > 0$ и $\gamma_{RES} - 1.6\sigma_{RES} > 0$. Среднее значение индекса направленности $d^{(BPV, RES)} = 0.07 \pm 0.02$.

Таким образом, для большинства анализируемых экспериментальных данных характерна однонаправленность связи между взаимодействующими системами. При этом ритм дыхания управляет колебаниями артериального давления, а флуктуации артериального давления управляют динамикой интервалов нейрональной активности нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга анестезированных крыс.

Управляющая роль дыхательной системы была определена в работах [4,21,22] на основании вычисления индекса направленности с помощью фазовой динамики. В этих работах было показано, что ритм дыхания человека может управлять ритмом сердечно-сосудистой системы, а именно, вариабельностью выделенных RR интервалов. При использовании метода нахождения совместных рекуррентностей в работе [39] был выявлен как однонаправленный, так и двунаправленный характер связи между вариабельностью RR интервалов и артериальным давлением у беременных женщин, однако четкого направления связи между артериальным давлением и дыханием выявлено не было.

В настоящей работе удалось определить статистически значимый характер связи между анализируемыми сигналами дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем в небольшой группе анестезированных животных на основе моделирования фазовой динамики слабо связанных и слабо зашумленных периодических процессов. Отсутствие выраженной направленности со стороны нервной системы крыс может быть связано с анестезией, которая, как известно, увеличивает длительность синхронизации между сигналами дыхательной и

сердечно-сосудистой систем и снижает влияние болевой чувствительности на эти системы [13,14].

Заключение

Метод выявления направленной связи между взаимодействующими системами, основанный на моделировании фазовой динамики, и оценка статистической значимости полученных индексов направленности позволили нам впервые определить варианты направленности связи (однонаправленной и двунаправленной) между анализируемыми временными рядами, выделенными из биологических данных, зарегистрированных в виде нейрональной активности, флуктуаций артериального давления и ритма дыхания анестезированных крыс. Для надежной физиологической интерпретации направленности связей в рассматриваемых системах требуется дальнейшая обработка сигналов от большего количества животных в различного рода экспериментах, что может служить предметом дальнейших исследований.

Соблюдение этических стандартов

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Благодарности

Авторы благодарят зав. лаб. кортико-висцеральной физиологии Института физиологии им. И.П. Павлова О.А. Любашину за предоставленные экспериментальные данные.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] A. Pikovsky, M. Rosenblum, G. Osipov, J. Kurths. *Physica D*, **104**, 219 (1997).
- [2] B. Kralemann, M. Fruhwirth, A. Pikovsky, M. Rosenblum, T. Kenner, J. Schaefer, M. Moser. *Nature Commun.*, **4**(1), 2418 (2013). DOI: 10.1038/ncomms3418
- [3] A.E. Hramov, A.A. Koronovsky, V.A. Makarov. *Wavelets in Neuroscience. Springer Series in Synergetics* (Springer, Berlin, 2015)
- [4] M.G. Rosenblum, L. Cimponeriu, A. Bezerianos, A. Patzak, R. Mrowka. *Phys. Rev. E*, **65**, 041909 (2002). DOI: 10.1103/PhysRevE.65.041909
- [5] V.I. Ponomarenko, M.D. Prokhorov, A.B. Bespyatov, M.B. Bodrov, V.I. Gridnev. *Chaos, Solitons and Fractals*, **23**, 1429 (2005).
- [6] Q. Zhang, A.R. Patwardhan, C.F. Knapp. *Eur. J. Appl. Physiol.*, **115**, 417 (2015).
- [7] A.E. Hramov, A.A. Koronovskii, V.I. Ponomarenko, M.D. Prokhorov. *Phys. Rev. E*, **13**, 026208 (2006). DOI: 10.1103/PhysRevE.73.026208
- [8] A.E. Hramov, A.A. Koronovskii, V.I. Ponomarenko, M.D. Prokhorov. *Phys. Rev. E*, **75**, 056207 (2007). DOI: 10.1103/PhysRevE.75.056207
- [9] O.E. Dick, A.L. Glazov. *Neurocomputing*, **455**, 163 (2021). DOI: 10.1016/j.neucom.2021.05.038
- [10] O.E. Дик, А.Л. Глазов. *ЖТФ*, **91**(4), 678 (2021). DOI: 10.21883/JTF.2021.04.50633.200-20 [O.E. Dick, A.L. Glazov. *Tech. Phys.*, **66**(4), 661 (2021). DOI: 10.1134/S1063784221040058]
- [11] A.R. Kiselev, S.A. Mironov, A.S. Karavaev, D.D. Kulminskiy, V.V. Skazkina, E.I. Borovkova, V.A. Shvartz, V.I. Ponomarenko, M.D. Prokhorov. *Physiol Meas*, **37**(4), 580 (2016). DOI: 10.1088/0967-3334/37/4/580
- [12] V.S. Khorev, J.M. Ishbulatov, E.E. Lapsheva, A.R. Kiselev, V.I. Gridnev, B.P. Bezruchko, A.A. Butenko, V.I. Ponomarenko, A.S. Karavaev. *Information and Control Systems*, **1**, 42 (2018). DOI: 10.15217/issn1684-8853.2018.1.42
- [13] A.C. Guyton. *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed. (Saunders, Philadelphia, 1991)
- [14] Y. Shiogai, A. Stefanovska, P.V.E. McClintock. *Phys. Rep.*, **488**, 51 (2010). DOI: 10.1016/j.physrep.2009.12.003
- [15] A. Stefanovska, H. Haken, P.V.E. McClintock, M. Hozic, F. Bajrovic, S. Ribaric. *Phys. Rev. Lett.*, **85**, 4831 (2000).
- [16] M. Angelova, P. M. Holloway, S. Shelyag, S. Rajasegarar, H.G.L. Rauch. *Front. Physiol.*, **12**, 612245 (2021). DOI: 10.3389/fphys.2021.612245
- [17] O.A. Lyubashina, A.A. Mikhalkin, I.B. Sivachenko. *Integrative Physiol.*, **2**(1), 71 (2021). DOI: 10.33910/2687-1270-2021-2-1-71-78
- [18] O.A. Lyubashina, I.B. Sivachenko, A.A. Mikhalkin. *Brain Res. Bull.*, **182**, 12 (2022). DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.002
- [19] M.G. Rosenblum, A.S. Pikovsky. *Phys. Rev. E*, **64**, 045202 (2001). DOI: 10.1103/PhysRevE.64.045202
- [20] B. Bahraminasab, F. Ghasemi, A. Stefanovska, P.V.E. McClintock, H. Kantz. *Phys. Rev. Lett.*, **100**(8), 084101 (2008). DOI: 10.1103/PhysRevLett.100.084101
- [21] R. Mrowka, L. Cimponeriu, A. Patzak, M. Rosenblum. *Amer. J. Physiol. Regul. Integrative Comparative Physiol.*, **285**(6), 1395 (2003). DOI: 10.1152/ajpregu.00373.2003
- [22] A.J. Ocon, M.S. Medow, I. Taneja, J.M. Stewart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **300**, 527 (2011). DOI: 10.1152/ajpheart.00257.2010
- [23] L. Faes, G. Nollo, K. Chon. *Ann. Biomed. Eng.*, **36**, 381 (2008). DOI: 10.1007/s10439-008-9441-z
- [24] Е.В. Навроцкая, Д.А. Смирнов, Б.П. Безручко. *Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика*, **27**, 41 (2019). DOI: 10.18500/0869-6632-2019-27-1-41-52
- [25] Е.В. Сидак, Д.А. Смирнов, Б.П. Безручко. *Радиотех. и электрон.*, **62**(3), 248 (2017).
- [26] M.C. Romano, M. Thiel, J. Kurths, C. Grebogi. *Phys. Rev. E*, **76**, 036211 (2007). DOI: 10.1103/PhysRevE.76.036211
- [27] O.E. Dick, A.L. Glazov. *Chaos, Solitons and Fractals*, **173**, 113768 (2023). DOI: 10.1016/j.chaos.2023.113768
- [28] T.E. Dick, Y.H. Hsieh, R.R. Dhingra, D.M. Baekey, R.F. Galan, E. Wehrwein, K.F. Morris. *Prog. Brain Res.*, **209**, 191 (2014). DOI: 10.1016/B978-0-444-63274-6.00010-2
- [29] D.A. Smirnov, B.P. Bezruchko. *Phys. Rev. E*, **68**, 046209 (2003). DOI: 10.1103/PhysRevE.68.046209

- [30] D.A. Smirnov. *J. Commun. Technol. Electron.*, **51** (5), 534 (2006). DOI: 10.1134/S106422690605007X
- [31] О.Е. Дик, А.Л. Глазов. *ЖТФ*, **93** (6), 840 (2023). DOI: 10.21883/JTF.2023.06.55611.40-23
- [32] D.A. Smirnov, R.G. Andrzejak. *Phys. Rev. E*, **71**, 036207 (2005). DOI: 10.1103/PhysRevE.71.036207
- [33] D.A. Smirnov, B.P. Bezruchko. *Phys. Rev. E*, **79**, 046204 (2009).
- [34] V. Kralemann, L. Cimponeriu, M. Rosenblum, A. Pikovsky, R. Mrowka. *Phys. Rev. E*, **76**, 055201 (2007).
- [35] Е.В. Навроцкая, А.С. Караваев, М.В. Синкин, Е.И. Боровкова, Б.П. Безручко. *Известия Саратовского ун-та. Серия: Физика*, **22** (1), 4 (2022). DOI: 10.18500/1817-3020-2022-22-1-4-14
- [36] V. Kralemann, L. Cimponeriu, M. Rosenblum, A. Pikovsky, R. Mrowka. *Phys. Rev. E*, **77**, 066205 (2008). DOI: 10.1103/PhysRevE.77.066205
- [37] O.A. Lyubashina, I.B. Sivachenko, I.I. Busygina, S.S. Pantelev. *Brain Res. Bull.*, **142**, 183 (2018).
- [38] O.A. Lyubashina, I.B. Sivachenko, A.Y. Sokolov. *Brain Res. Bull.*, **152**, 299 (2019).
- [39] N. Marwan, Y. Zou, N. Wessel, M. Riedl, J. Kurths. *Phil. Trans. R. Soc. A*, **371**, 20110624 (2013). DOI: 10.1098/rsta.2011.0624