

## Синхронизация фаз между временными сигналами, выделенными из биологических данных

© О.Е. Дик,<sup>1</sup> А.Л. Глазов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,  
199034 Санкт-Петербург, Россия

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

Поступило в Редакцию 7 марта 2023 г.

В окончательной редакции 18 апреля 2023 г.

Принято к публикации 19 апреля 2023 г.

Поставлена задача определения индексов фазовой синхронизации между биологическими данными, выделенными из нейрональной активности и колебаний артериального давления крови и дыхания, на основе вычисления мгновенных частот и фаз с помощью синхросжатого вейвлетного анализа. Выявлены различия в индексах синхронизации между анализируемыми данными в двух группах крыс (контрольной группы и группы с экспериментально вызванным колитом). Установлена связь болевого воздействия с подстройкой частоты вариабельности нейрональной активности или вариабельности артериального давления с последующим возникновением фазовой синхронизации.

**Ключевые слова:** вейвлет-преобразование, фазовая синхронизация, колебания артериального давления, нейрональная активность.

DOI: 10.21883/JTF.2023.06.55611.40-23

### Введение

Изучение взаимодействия между различными динамическими системами, приводящего к возникновению синхронизации, является важной задачей анализа временных рядов [1]. Эти взаимодействия интенсивно изучаются в различных областях физики [2–4] и биологии [5,6] и связаны с тем, что определение переходов от несинхронизированного состояния к синхронизированному [4,7,8] и длительности синхронизации может применяться для оценки степени нарушения управления в физических или в физиологических системах [6,9–15]. Например, синхронизация медленной компоненты сердечного ритма и колебаний сосудистого тонуса, изучаемая по синхронным записям электрокардиограмм и фотоплетизмограмм, имеет важное значение для клинической кардиологии и выяснения функционального состояния вегетативной регуляции кровообращения для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13,16–19].

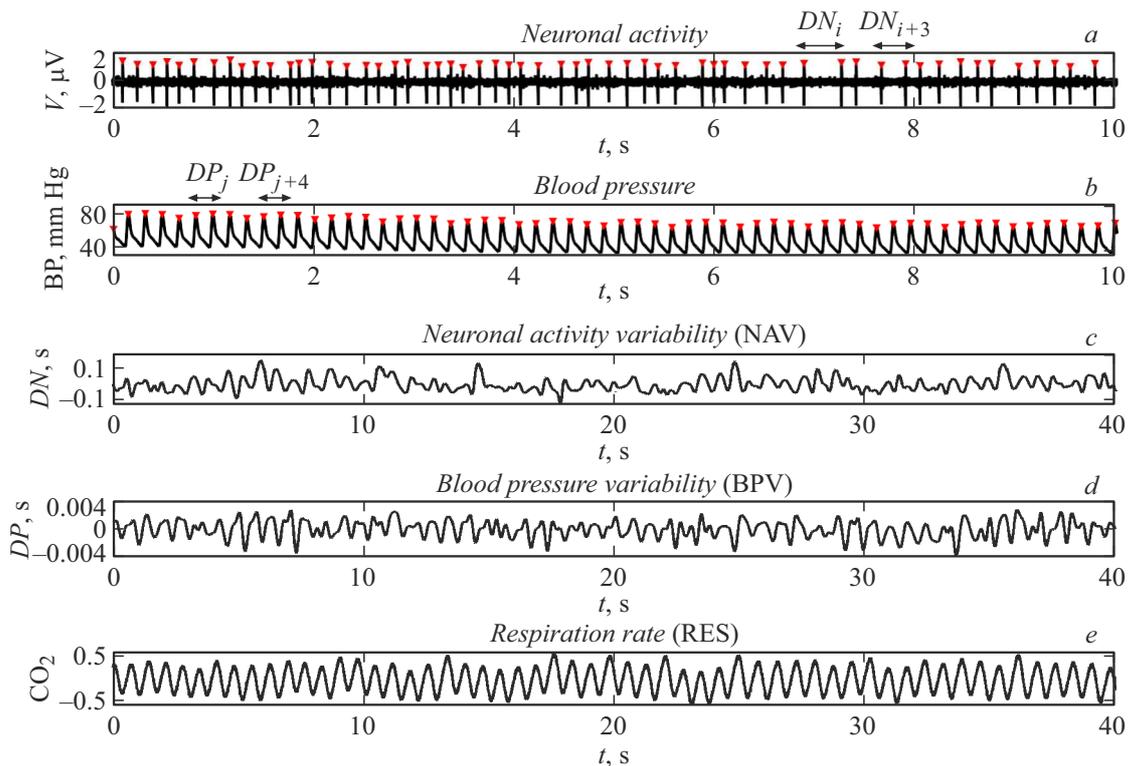
Анализ синхронизации в разных локусах электроэнцефалограмм у пациентов с генерализованной формой эпилепсии позволяет идентифицировать очаг эпилепсии [20]. Оценка синхронизации между прерывистой фотостимуляцией и реакцией мозга в виде электроэнцефалограмм с целью различения ответов в группах пациентов с повышенным артериальным давлением и начальными проявлениями умеренных когнитивных расстройств и без таких проявлений позволила выявить, что снижение когнитивных функций коррелирует с большей длительностью фазовой синхронизации и сдвигом ответов мозга в более низкочастотный диапазон по

сравнению с частотой возбуждения [14,15], что позволяет считать, что параметры синхронизации могут служить нейрофизиологическими маркерами нарушений когнитивных функций.

Взаимодействие сердечно-сосудистой и дыхательной систем включает в себя нервный контроль обеих систем [21]. Нервный контроль может приводить к синхронизованным взаимодействиям нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а патологические состояния могут изменять эти взаимодействия. В связи с этим выяснение взаимодействия между вариабельностью артериального давления крови и вариабельностью нейрональной активности мозга на частоте дыхания представляет определенный интерес.

Целью настоящей работы является оценка фазовой синхронизации между вариабельностью артериального давления крови и вариабельностью интервалов нейрональной активности нейронов ретикулярной формации головного мозга на частоте дыхания до и во время болевого воздействия в группе здоровых крыс и крыс с экспериментально вызванным колитом.

Эксперименты такого рода на наркотизированных животных используются для изучения механизмов боли, связанной с синдромом раздраженной кишки у человека. Колоректальное растяжение сопровождается у наркотизированных крыс реакциями нейронов мозга, сокращениями брюшной мускулатуры и изменениями частоты сердечных сокращений и артериального давления [22,23]. Учет системных реакций на боль как раз предполагает выяснение взаимодействия между вариабельностью артериального давления крови и вариабельностью нейро-



**Рис. 1.** *a* — фрагменты нейрональной активности, *b* — колебания артериального давления, *c* — кривая вариабельности нейрональной активности (NAV), *d* — кривая вариабельности артериального давления (BPV), *e* — колебания дыхательного ритма. Интервалы  $DN_i$  и  $DP_i$  обозначены на *a* и *b*.

нальной активности мозга на частоте дыхания во время болевого воздействия.

Для оценки фазовой синхронизации между вариабельностью интервалов нейрональной активности и вариабельностью интервалов артериального давления на частоте дыхания применен метод синхросжатого вейвлет преобразования [24], который позволяет эффективно извлекать мгновенные частоты и фазы из экспериментальных данных.

## 1. Методы

### 1.1. Экспериментальные данные

Анализируемые данные содержали колебания артериального давления, дыхания и нейрональной активности наркотизированных уретаном (1.5 mg/kg) крыс. Данные записаны в лаборатории кортико-висцеральной физиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН в соответствии с этическими принципами Международной ассоциации по изучению боли и Директивой Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС). Используемые данные включали записи до и во время болевой стимуляции контрольной группы (10 крыс) и группы (10 крыс) с экспериментальным колитом, вызванным трансректальным введением спиртового раствора пикрилсульфоние-

вой кислоты (20 mg в 0.2 ml 50%-ного этанола; TNBS, Sigma, США) в колоректальную область.

Артериальное давление определялось с помощью датчика давления, расположенного в катетере, установленном в бедренной артерии (MLT0670, ADInstruments Ltd., Великобритания). Колебания дыхания определялись как колебания концентрации  $CO_2$ , измеренные на вдохе и на выдохе с помощью датчика, находящегося в эндотрахеальной трубке (CapnoScan End-Tidal  $CO_2$  Monitoring Modular System, USA). Нейрональная активность регистрировалась с помощью вольфрамового электрода (WPI, США), погруженного в ткань мозга в области ретикулярной формации продолговатого мозга.

В качестве болевой стимуляции использовалось механическое растяжение колоректальной области толстой кишки с помощью резинового баллона, вводимого ректально. Длительность стимуляции составляла 60 s, частота дискретизации 10 000 Hz. После 60 s релаксации записи повторялись (до и во время стимуляции) 6 раз. В силу чего анализировались повторяющиеся данные до и во время стимуляции.

На рис. 1 показаны короткие фрагменты (длительностью 10 s) экспериментальных записей нейрональной активности и колебаний артериального давления для здоровой крысы (рис. 1, *a, b*), а также выделенные кривые вариабельности интервалов ( $DN$ ) нейрональной активности (рис. 1, *c*), вариабельности интервалов ( $DP$ )

систолического кровяного давления (рис. 1, *d*) и колебания дыхания (рис. 1, *e*).

После нахождения локальных максимумов определялись интервалы времени между ними. В силу нерегулярности интервалов  $DN$  и  $DP$ , эти последовательности интервалов неэквилидистантны. Для преобразования их в эквидистантные последовательности мы использовали аппроксимацию кубическими сплайнами и передискретизацию до частоты 1000 Hz, а затем применили удаление нелинейного тренда. Полученная эквидистантная последовательность интервалов  $DN = DN^* - DN_0$  определяла вариабельность интервалов нейрональной активности (NAV), где  $DN^*$  — интервал без удаления тренда,  $DN_0$  — величина тренда. Аналогично находилась эквидистантная последовательность интервалов  $DP = DP^* - DP_0$  артериального давления и создавалась кривая вариабельности артериального давления (BPV) также без тренда. Анализируемые последовательности колебаний дыхания (RES), а также NAV и BPV содержали не менее 60 000 точек.

Для выделения составляющих вариабельности артериального давления и вариабельности нейрональной активности с основными частотами, близкими к частоте дыхания, мы применяли полосовую фильтрацию временных рядов BPV и NAV, удаляющую низкочастотные колебания ( $< 1$  Hz).

## 1.2. Оценка фазовой синхронизации

Алгоритм оценки фазовой синхронизации на основе синхросжатого вейвлетного преобразования [24] состоит из следующей последовательности процедур.

1) Построение проекции вейвлетного спектра  $(b, f, |W_s(f, b)|^2)$  анализируемого временного ряда  $s(t)$  на плоскость  $(b, f)$ , где

$$W_s(f, b) = f \int_{-\infty}^{+\infty} s(t) \overline{\psi(f(t-b))} dt, \quad (1)$$

$f$  и  $b$  — частота и временной сдвиг, символ  $\bar{\psi}$  означает комплексное сопряжение,  $\psi(f(t-b))$  — вейвлетная функция, полученная из материнского вейвлета Габора–Морле  $\psi(t)$  путем масштабирования и сдвига по времени [25]:

$$\psi(f(t-b)) = f \exp(i\omega_0 f(t-b)) \exp(-0.5f^2(t-b)^2). \quad (2)$$

2) Построение проекции синхросжатого вейвлетного спектра  $(b, f, |T_s(f, b)|^2)$  анализируемого временного ряда  $s(t)$  на плоскость  $(b, f)$ , где

$$T_s(f, b) = \frac{1}{\Delta\omega} \sum_{f_k} W_s(f_k, b) f_k^{3/2} \Delta f_k, \quad (3)$$

$$f_k: |\omega(f_k, b) - \omega_l| \leq \Delta\omega/2,$$

круговая частота определяется формулой

$$\omega_l = (l/n)F_s, \quad l = 1, \dots, n, \quad \Delta\omega = \omega_l - \omega_{l-1} = F_s/n, \quad (4)$$

$F_s$  — частота дискретизации временного ряда  $s(t)$ ,  $n$  — число масштабов, используемых при построении вейвлетного спектра,  $\omega_l - l^{\text{th}}$  дискретная круговая частота,  $\Delta f_k = f_k - f_{k-1}$ .

3) Нахождение частотных компонент временного ряда (гребней) путем решения задачи условной оптимизации поиска среди всех кривых тех, которые максимизируют коэффициенты синхросжатого вейвлетного преобразования [26]:

$$\omega_r(b) = \arg \max |T_s(\omega_L, b)|, \quad \omega_l \in [\omega_r(b) - \Delta\omega/2, \omega_r(b) + \Delta\omega/2]. \quad (5)$$

4) Нахождение мгновенных фаз и частот на основании вычисленных гребней  $\omega_r(b)$  в соответствии с формулами [26]:

$$f_s(b) = \omega_r(b)/2\pi, \quad \phi_s(b) = \arg |T_s(\omega_r(b), b)|. \quad (6)$$

5) Далее после нахождения мгновенных фаз и частот для двух анализируемых временных рядов вычисляется соотношение мгновенных частот  $f_s(b)/f_p(b)$  и разность мгновенных фаз

$$\Delta\phi_{n,m}(b) = (b\phi_s(b) - m\phi_p(b))/2\pi, \quad (7)$$

где  $n$  и  $m$  — целые числа.

6) Фазовая синхронизация порядка  $n:m$  между двумя временными рядами определяется условиями [5]:

$$|\Delta\phi_{n,m}(b) - c_1| < \varepsilon_1, \quad (8)$$

$$|f_{s1}(b)/f_{s2}(b) - m/n| < \varepsilon_2, \quad (9)$$

где  $c_1$  — константа и  $\varepsilon_1 = 0.03$  и  $\varepsilon_2 = 0.03$ . Это означает, что при синхронизации фаз порядка  $n:m$  мгновенная разность фаз колеблется вокруг постоянного значения  $c_1$ , а величина отношения мгновенных частот изменяется вблизи значения  $m/n$ .

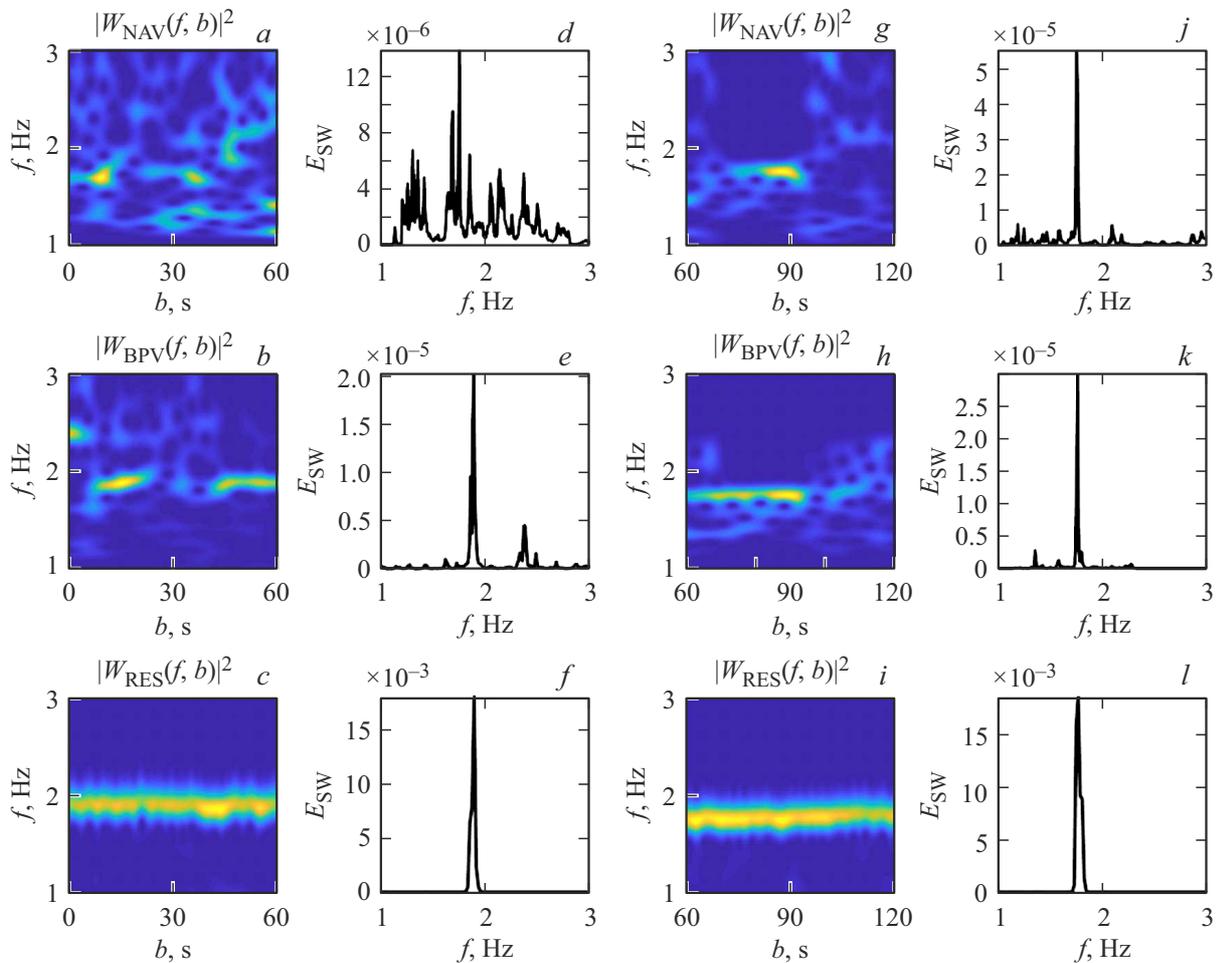
Усредненное по времени распределение энергии синхросжатого вейвлетного спектра по частотам определяется формулой [24]:

$$E_{SW}(f) = \int_{t_1}^{t_2} |T_s(f, b)|^2 db. \quad (10)$$

Длительность фазовой синхронизации  $n:m$  между двумя временными рядами определяется как интервал времени  $\Delta t_{\text{syn}}$ , в течение которого значение индекса фазовой синхронизации, вычисляемое в соответствии с [27]:

$$\gamma_{n,m} = \left| \left\langle \exp(2\pi i \Delta\phi_{n,m}(b)) \right\rangle_{[b+\Delta b]} \right| = \left| \sum_{j=1}^k \exp\left(2\pi i \Delta\phi_{n,m}\left(b + \frac{j\Delta b}{k}\right)\right) \right|, \quad (11)$$

близко к единице.



**Рис. 2.** Примеры вейвлетных спектров NAV и BPV и RES до болевой стимуляции ( $a-f$ ) и во время стимуляции ( $g-l$ ) здоровой крысы.  $a-c$  и  $g-i$  — проекции вейвлетной поверхности  $(b, f, |W_s(f, b)|^2)$  на плоскость  $(b, f)$  для NAV, BPV и RES;  $d-f$  и  $j-l$  — усредненные по времени распределения энергии  $E_{SW}(f)$  синхросжатого вейвлетного спектра  $|T_s(f, b)|^2$  по частотам для NAV, BPV и RES.

Различия между средними значениями длительности фазовой синхронизации для двух групп данных определяли по методу однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Статистически значимые отличия между группами ( $k = 2$ ) определялись на уровне значимости  $p < 0.05$ , так как  $n = k(k - 1)/2 = 1$  и  $1 - 0.95^{1/n} = 0.05$ .

## 2. Результаты

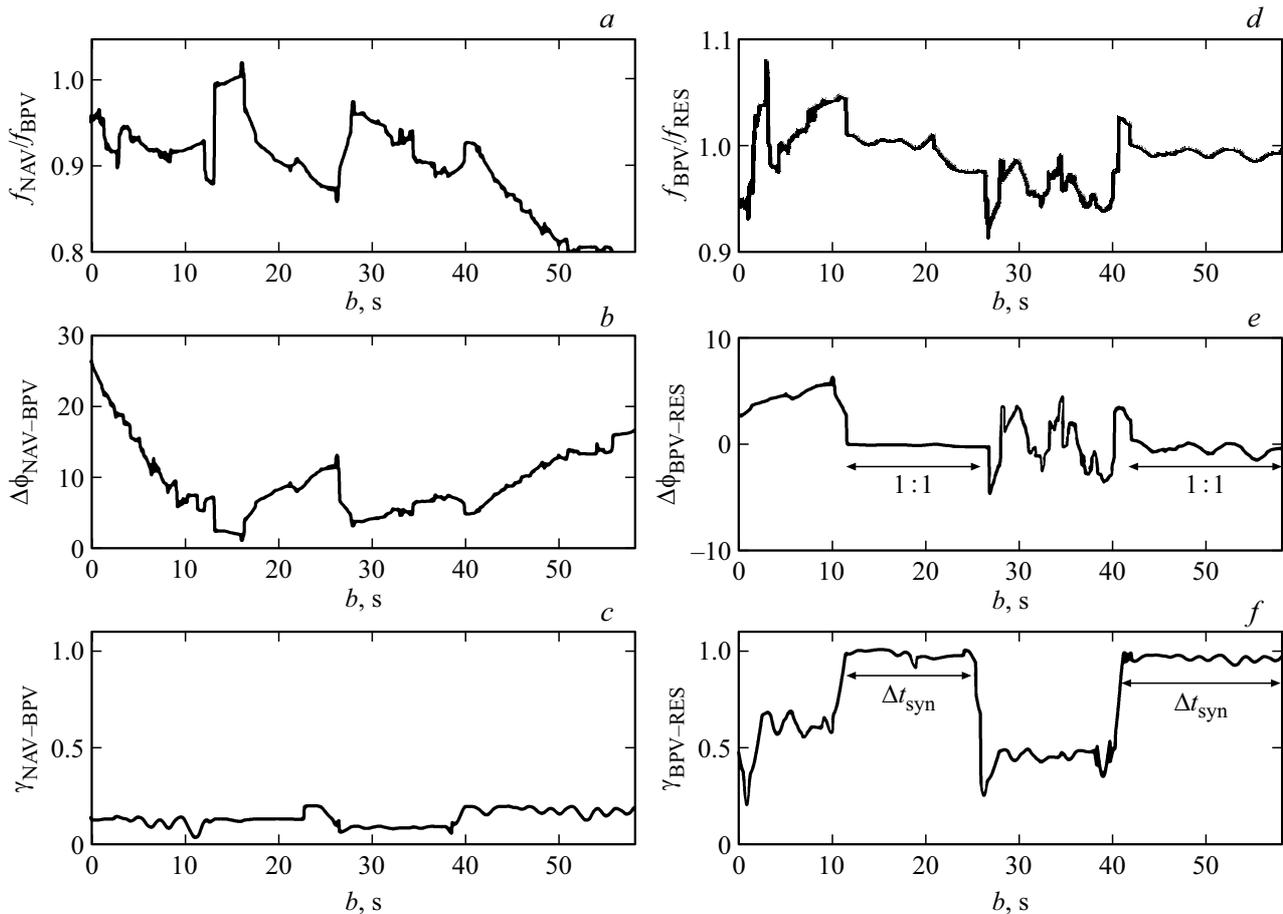
На рис. 2 представлены примеры вейвлетных спектров NAV, BPV и RES до (рис. 2,  $a-f$ ) и во время болевого воздействия (рис. 2,  $g-l$ ) у крысы из контрольной группы. Полученная в результате вейвлетного преобразования проекция вейвлетного спектров  $(b, f, |W_s(f, b)|^2)$  на плоскость  $(b, f)$  для variability интервалов нейрональной активности и усредненное по времени распределение синхросжатого вейвлетного спектра  $|T_s(f, b)|^2$  по частотам  $E_{SW}(f)$  до болевого воздействия демонстрирует наличие множества частот в

диапазоне от 1 до 3 Hz и наличие локального максимума вблизи частоты, соответствующей максимумам  $E_{SW}(f)$  для дыхания и BPV (рис. 2,  $d-f$ ).

Усредненное по времени распределение энергии  $E_{SW}(f)$  для variability интервалов артериального давления имеет максимум на частоте дыхательного ритма  $f_{RES} = 1.88 \pm 0.03$  Hz (рис. 2,  $e, f$ ), но проекция вейвлетного спектра  $(b, f, |W_s(f, b)|^2)$  на плоскость  $(b, f)$  показывает, что эта частота присутствует в BPV не на всем временном интервале (рис. 2,  $b$ ).

Во время болевого воздействия частота дыхания уменьшалась до значения  $f_{RES} = 1.76 \pm 0.03$  Hz, это сопровождалось уменьшением частоты variability артериального давления и появлением максимума variability нейрональной активности на этой же частоте (рис. 2,  $g-l$ ).

Рис. 3 демонстрирует отсутствие фазовой синхронизации между ритмами variability нейрональной активности и variability артериального давления до болевого воздействия у данной крысы, а также наличие



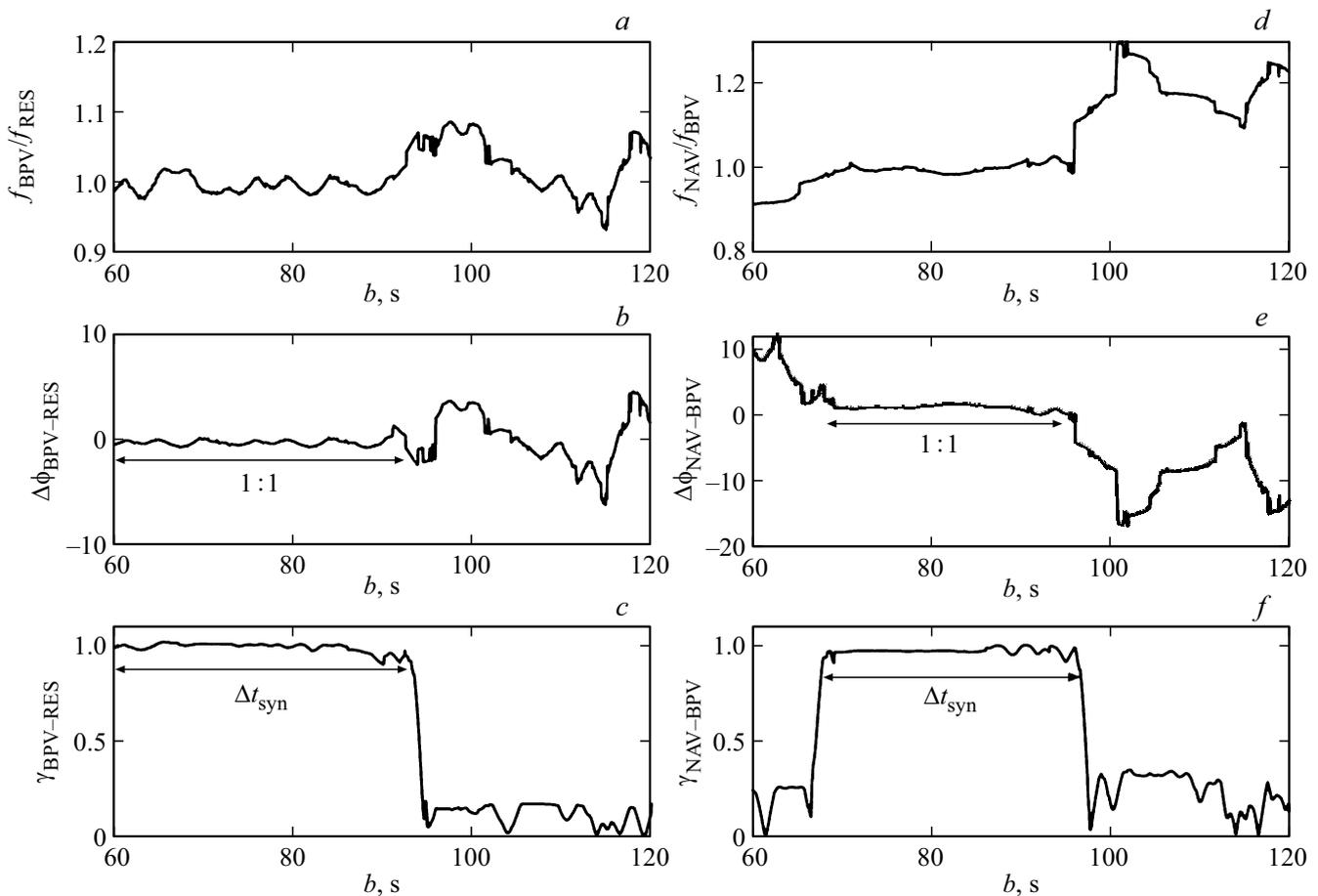
**Рис. 3.** Отсутствие синхронизации между NAV и BPV и наличие синхронизации между BPV и RES до болевой стимуляции здоровой крысы. *a, d* — отношения мгновенных частот  $f_{NAV}/f_{BPV}$  и  $f_{BPV}/f_{RES}$ ; *b, e* — мгновенные разности фаз  $\Delta\phi_{NAV-BPV}$  и  $\Delta\phi_{BPV-RES}$ ; *c, f* — зависимости индексов фазовой синхронизации  $\gamma_{NAV-BPV}$  и  $\gamma_{BPV-RES}$  от времени.

фазовой синхронизации между ритмом дыхания и вариабельностью артериального давления. Зависимость отношения мгновенных частот  $f_{NAV}/f_{BPV}$  отлична от единицы (рис. 3, *a*), зависимость мгновенной разности фаз от времени  $\Delta\phi_{NAV-BPV}$  не имеет участков горизонтального плато (рис. 3, *b*), индекс фазовой синхронизации  $\gamma_{NAV-BPV}$  колеблется вокруг значения, близкого к нулю (рис. 3, *c*). Отношение мгновенных частот  $f_{BPV}/f_{RES}$  близко к единице на временных интервалах 12–26 s и 41–60 s (рис. 3, *d*), мгновенная разность фаз  $\Delta\phi_{BPV-RES}$  близка к нулю (рис. 3, *e*), а индекс фазовой синхронизации  $\gamma_{BPV-RES}$  колеблется вокруг значения, близкого к единице (рис. 3, *f*) на этих интервалах времени. Это говорит о наличии фазовой синхронизации порядка 1:1 и длительностью  $\Delta t_{syn} = \Delta t_{1syn} + \Delta t_{2syn} = 33$  s между ритмом дыхания и вариабельностью артериального давления.

Рис. 4 иллюстрирует наличие фазовой синхронизации между вариабельностью нейрональной активности и вариабельностью артериального давления, а также между ритмом дыхания и вариабельностью артериального давления во время болевой стимуляции у той же крысы. Отношение мгновенных частот  $f_{BPV}/f_{RES}$  колеблется

вокруг значения, близкого к единице (рис. 4, *a*), колебания мгновенной разности фаз  $\Delta\phi_{BPV-RES}$  вокруг нуля (рис. 4, *b*), а колебания индекса фазовой синхронизации  $\gamma_{BPV-RES}$  вокруг единицы (рис. 4, *c*) в интервале времени 60–93.5 s. Длительность фазовой синхронизации в этом примере равна  $\Delta t_{syn} = 33.5$  s. На восьмой секунде от начала воздействия происходила подстройка частоты вариабельности нейрональной активности и возникновение синхронизации между нейрональной активностью и вариабельностью артериального давления на частоте дыхания  $f_{RES} = 1.76 \pm 0.03$  Hz. Длительность фазовой синхронизации между NAV и BPV составляет  $\Delta t_{syn} = 29$  s (рис. 4, *f*). В интервале времени 68–97 s отношение мгновенных частот  $f_{NAV}/f_{BPV}$  колеблется вокруг значения, близкого к единице (рис. 4, *d*), мгновенная разность фаз  $\Delta\phi_{NAV-BPV}$  колеблется вокруг нуля (рис. 4, *e*), а индекс фазовой синхронизации  $\gamma_{NAV-BPV}$  вокруг единицы (рис. 4, *f*).

На рис. 5 даны примеры вейвлетных спектров NAV и BPV и RES до (рис. 5, *a–f*) и во время болевой стимуляции (рис. 5, *g–l*) у крысы с экспериментальным колитом. Для этого примера характерна значи-



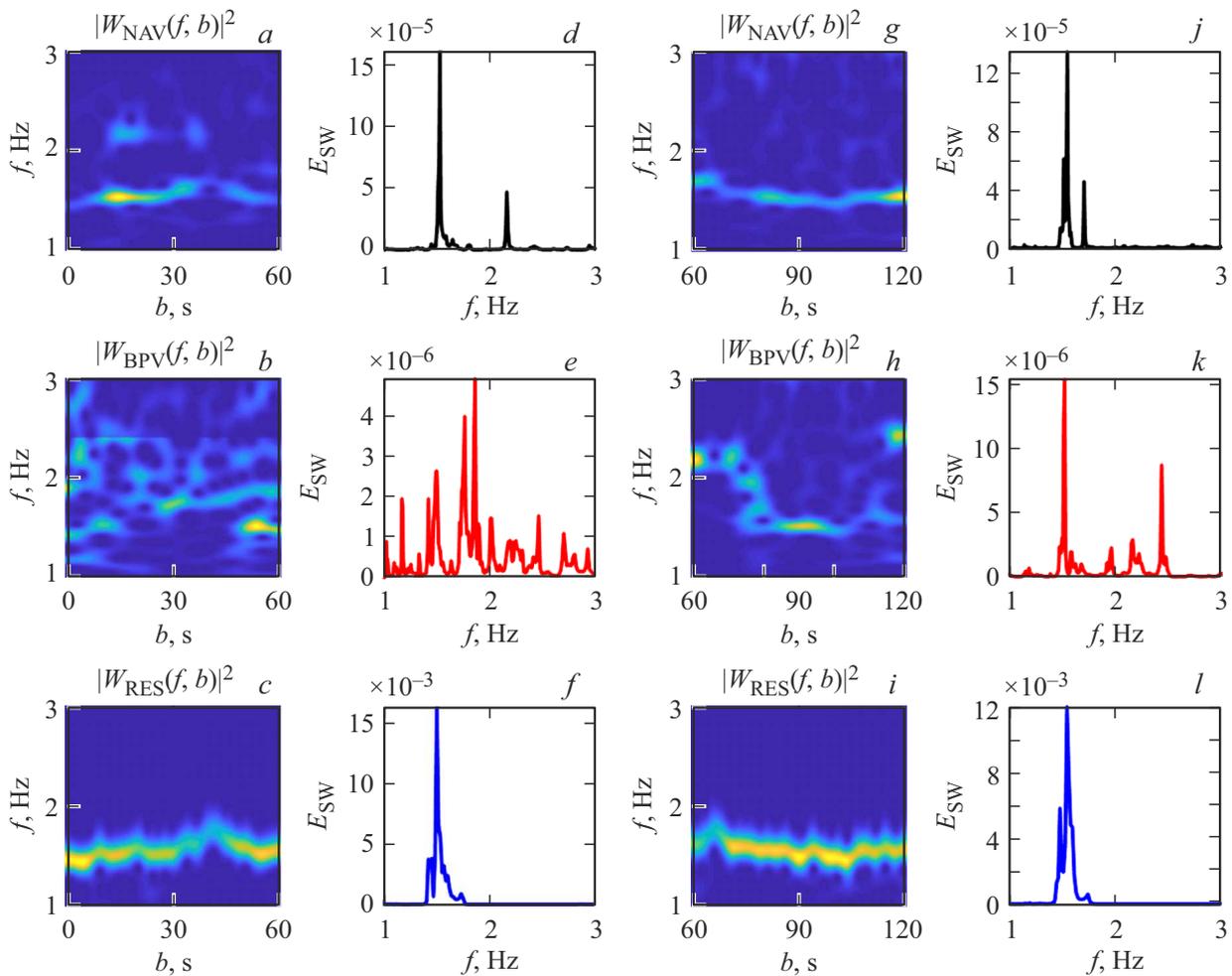
**Рис. 4.** Наличие синхронизации между NAV и BPV и между BPV и RES во время болевой стимуляции здоровой крысы. *a, f* — аналогичны рис. 3.

тельная вариабельность интервалов артериального давления и наличие локального максимума вблизи частоты  $f = 1.52 \pm 0.03$  Hz, соответствующей максимумам  $E_{SW}(f)$  для дыхания и NAV (рис. 5, *d-f*). Во время болевого воздействия происходит изменение вариабельности артериального давления, и максимум  $E_{SW}(f)$  для BPV на частоте  $f = 1.52$  Hz теперь соответствует максимумам  $E_{SW}(f)$  для ритма дыхания и вариабельности нейрональной активности (рис. 5, *j-l*).

Рис. 6 иллюстрирует отсутствие фазовой синхронизации между BPV и RES и наличие фазовой синхронизации между NAV и RES до болевой стимуляции у крысы, для которой на рис. 5 представлены вейвлетные спектры. Предел флуктуаций временной зависимости отношения мгновенных частот  $f_{BPV}/f_{RES}$  превышает значения, определенные формулой (9) для возможной частотной синхронизации (рис. 6, *d*), участки горизонтального плато в зависимости мгновенной разности фаз от времени  $\Delta\phi_{BPV-RES}$  отсутствуют (рис. 6, *e*), индекс фазовой синхронизации  $\gamma_{BPV-RES}$  колеблется вокруг значения, близкого к нулю (рис. 6, *f*). В отличие от этого на двух временных интервалах 0–38 s и 43–60 s отношение мгновенных частот  $f_{NAV}/f_{RES}$  близко к

единице (рис. 6, *a*), мгновенная разность фаз близка к нулю (рис. 6, *b*), а индекс фазовой синхронизации  $\gamma_{NAV-RES}$  колеблется вокруг значения, близкого к единице (рис. 6, *c*). Длительность синхронизации между ритмом дыхания и вариабельностью нейрональной активности составляет  $\Delta t_{syn} = \Delta t_{1syn} + \Delta t_{2syn} = 55$  s.

Рис. 7 демонстрирует синхронизацию между ритмом дыхания и вариабельностью артериального давления, возникающую на шестой секунде от начала колоректального растяжения, когда происходит подстройка частоты BPV к частоте дыхания  $f_{RES} = 1.54 \pm 0.02$ . Синхронизация сохраняется до конца болевого воздействия, длительность синхронизации составляет  $\Delta t_{syn} = 54$  s (рис. 7, *f*). В начале болевого воздействия фазовая синхронизация между ритмом дыхания и вариабельностью нейрональной активности нарушается, а затем восстанавливается на двадцать первой секунде после начала воздействия и сохраняется до шестнадцатой секунды. Значение индекса фазовой синхронизации  $\gamma_{NAV-RES}$  колеблется вблизи единицы в интервале времени [81–116] s (рис. 7, *c*). Длительность фазовой синхронизации составляет  $\Delta t_{syn\ NAV-RES} = 35$  s.



**Рис. 5.** Примеры вейвлетных спектров NAV и BPV и RES до болевой стимуляции (*a–f*) и во время стимуляции (*g–l*) крысы из группы с колитом. *a–l* — аналогичны рис. 2.

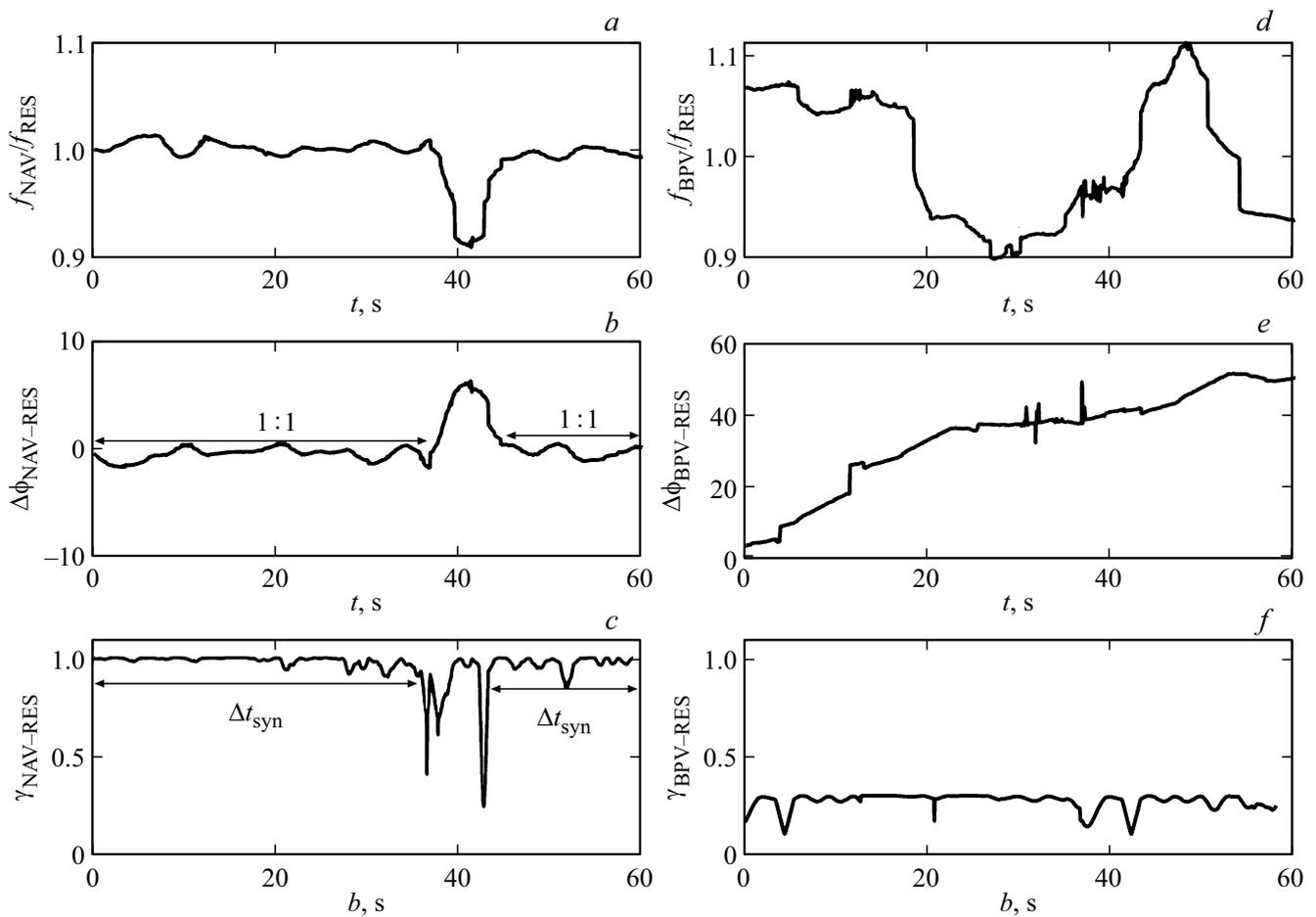
**Таблица 1.** Варианты синхронизации до и во время болевого воздействия

Варианты	Контрольная группа		Группа с колитом	
	79% (подгруппа Ia)	21% (подгруппа Ib)	76% (подгруппа IIa)	24% (подгруппа IIb)
До	BVP-RES	NAV-RES	BVP-RES	NAV-RES
Во время	BVP-RES, NAV-BVP	NAV-RES, BVP-RES	BVP-RES, NAV-BVP	NAV-RES, BVP-RES

В табл. 1 представлены данные, показывающие варианты синхронизации до и во время болевого воздействия в двух группах крыс. Для большинства данных (79% контрольной группы) (подгруппа Ia) и (76% группы с колитом) (подгруппа IIa) характерна синхронизация между вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания. Для 21% данных контрольной группы (подгруппа Ib) и 24% данных группы с колитом (подгруппа IIb) выявлена синхронизация между ритмом дыхания и вариабельностью нейрональной активности.

Для подгрупп Ia и IIa во время колоректального растяжения синхронизация между вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания сохраняется и возникает синхронизация между вариабельностью нейрональной активности и вариабельностью артериального давления.

Для подгрупп Ib и IIb во время болевого воздействия сохраняется синхронизация между ритмом дыхания и вариабельностью нейрональной активности и возникает синхронизация между ритмом дыхания и вариабельностью артериального давления.



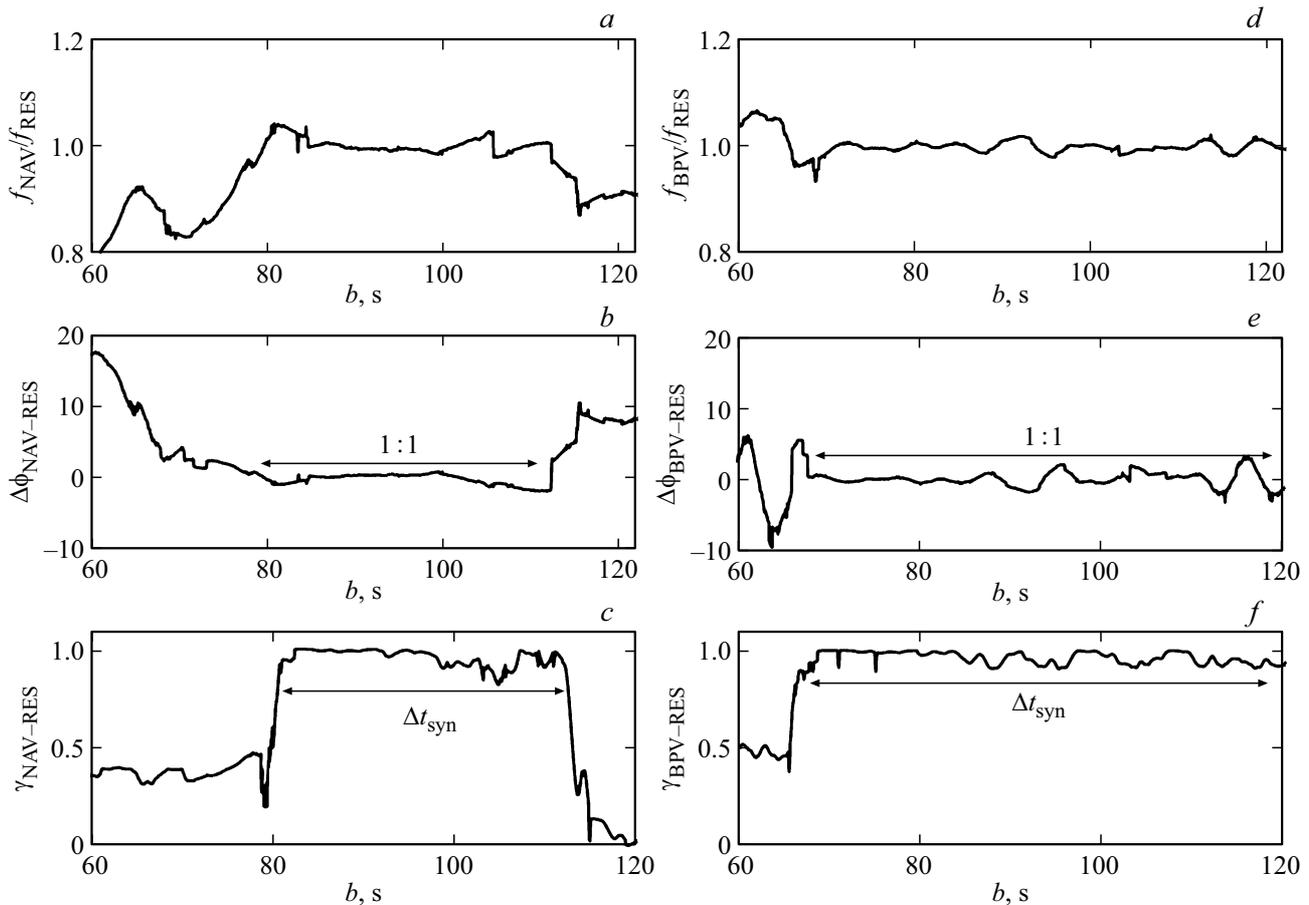
**Рис. 6.** Наличие синхронизации между NAV и RES и отсутствие синхронизации между BPV и RES до болевой стимуляции крысы из группы с колитом. *a, d* — отношения мгновенных частот  $f_{NAV}/f_{RES}$  и  $f_{BPV}/f_{RES}$ ; *b, e* — мгновенные разности фаз и  $\Delta\phi_{BPV-RES}$ ; *c, f* — зависимости индексов фазовой синхронизации  $\gamma_{NAV-RES}$  и  $\gamma_{BPV-RES}$  от времени.

**Таблица 2.** Усредненные значения от длительностей фазовой синхронизации  $\Delta t_{syn BPV-RES}$ ,  $\Delta t_{syn NAV-BPV}$ ,  $\Delta t_{syn NAV-RES}$

Длительности синхронизации	Контрольная группа (подгруппа Ia)		Группа с колитом (подгруппа IIa)	
	До воздействия	Во время воздействия	До воздействия	Во время воздействия
$\Delta t_{syn BPV-RES}$	$32 \pm 4$	$37 \pm 4$	$30 \pm 3$	$33 \pm 3$
$\Delta t_{syn NAV-BPV}$		$34 \pm 3$		$31 \pm 3$
	(подгруппа Ia)		(подгруппа IIa)	
	До воздействия	Во время воздействия	До воздействия	Во время воздействия
$\Delta t_{syn BPV-RES}$		$58 \pm 6$		$56 \pm 6$
$\Delta t_{syn NAV-RES}$	$43 \pm 4$	$38 \pm 3$	$53 \pm 5$	$34 \pm 3$

В табл. 2 приведены усредненные значения длительностей фазовой синхронизации  $\Delta t_{syn BPV-RES}$ ,  $\Delta t_{syn NAV-BPV}$ ,  $\Delta t_{syn NAV-RES}$ . Во время болевой стимуляции длительность синхронизации между вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания и между вари-

абельностью нейрональной активности и вариабельностью артериального давления, а также между вариабельностью нейрональной активности и ритмом дыхания для группы с экспериментальным колитом меньше, чем для контрольной группы ( $\Delta t_{syn NAV-RES} = 38 \pm 3$



**Рис. 7.** Синхронизация между NAV и RES и между BPV и RES во время болевой стимуляции крысы из группы с колитом. *a, f* — аналогичны рис. 6.

для подгруппы Ib и  $\Delta t_{\text{syn NAV-RES}} = 34 \pm 3$  для подгруппы Ib,  $\Delta t_{\text{syn NAV-BPV}} = 34 \pm 3$  для подгруппы Ib и  $\Delta t_{\text{syn NAV-BPV}} = 31 \pm 3$  для подгруппы Ib).

Для подгрупп Ia и IIa болевое воздействие повышает длительность фазовой синхронизации между вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания ( $\Delta t_{\text{syn BPV-RES}} = 32 \pm 4$  и  $\Delta t_{\text{syn BPV-RES}} = 37 \pm 4$  для подгруппы Ia до и во время болевого воздействия соответственно). Для подгрупп Ib и IIb болевое воздействие уменьшает длительность фазовой синхронизации между вариабельностью нейрональной активности и ритмом дыхания ( $\Delta t_{\text{syn NAV-RES}} = 43 \pm 4$  и  $\Delta t_{\text{syn NAV-RES}} = 38 \pm 3$  для подгруппы Ib до и во время болевого воздействия соответственно).

Статистически значимые различия в средних значениях длительностей синхронизации  $\Delta t_{\text{syn BPV-RES}}$ ,  $\Delta t_{\text{syn NAV-BPV}}$  и  $\Delta t_{\text{syn NAV-RES}}$  между подгруппами Ia и IIa, также как между подгруппами Ib и IIb, были определены на уровне значимости  $p < 0.05$ .

Таким образом, с помощью метода анализа фазовой синхронизации, основанного на синхросжатом вейвлетном преобразовании, в большинстве данных вариабельности нейрональной активности, вариабельности арте-

риального давления и ритма дыхания, полученных для контрольной группы крыс и группы крыс с колитом, мы обнаружили наличие фазовой синхронизации между вариабельностью артериального давления и ритма дыхания в фоновых данных. Болевое колоректальное растяжение сохраняло эту синхронизацию. Подстройка частоты вариабельности нейрональной активности обеспечивала возникновение фазовой синхронизации между вариабельностью нейрональной активности и вариабельностью артериального давления на частоте дыхания через некоторое время после начала болевого воздействия. Следовательно, в настоящей работе впервые показана возможность выявления синхронизации между вариабельностью артериального давления крови и вариабельностью нейрональной активности в экспериментальных данных для анестезированных крыс.

В меньшем количестве фоновых записей данных, полученных для контрольной группы крыс и группы крыс с колитом, мы выявили отсутствие фазовой синхронизации между вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания и наличие фазовой синхронизации между вариабельностью нейрональной активности и ритмом дыхания. Болевое воздействие уменьшало

длительность фазовой синхронизации вариабельностью нейрональной активности и ритмом дыхания и вызывало подстройку частоты вариабельности артериального давления к частоте дыхания с последующей фазовой синхронизацией вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания. Это согласуется с данными о том, что ритм дыхания, как правило, управляет ритмом сердечно-сосудистой системы (обычно вариабельностью R–R-интервалов, выделенных из электрокардиограммы) [5,28–30].

Для группы крыс с экспериментальным колитом (по сравнению с контрольной группой) мы выявили уменьшение длительности фазовой синхронизации между вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания и между вариабельностью нейрональной активности и вариабельностью артериального давления.

## Заключение

Метод синхросжатого вейвлет-преобразования позволил выявить возможность возникновения фазовой синхронизации между вариабельностью нейрональной активности и вариабельностью артериального давления крови для анестезированных крыс и оценить различия в длительностях фазовой синхронизации для разных групп крыс (контрольной группы и группы с экспериментально вызванным колитом).

## 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] M. Pikovsky, G. Rosenblum, J. Osipov. Kurths. *Physica D*, **104**, 219 (1997).
- [2] C.M. Ticos, E. Rosa, W.B. Pardo, J.A. Walkenstein, M. Monti. *Phys. Rev. Lett.*, **85**, 2929 (2000).
- [3] D.J. DeShazer, R. Breban, E. Ott, R. Roy. *Phys. Rev. Lett.*, **87**, 044101 (2001).
- [4] S. Boccaletti, J. Kurths, G.V. Osipov, D. Valladares, C. Zhou. *Phys. Reports*, **366**, 1 (2002).
- [5] A.B. Bespyatov, M.B. Bodrov, V.I. Gridnev, V.I. Ponomarenko, M.D. Prokhorov. *Nonlin Phen. Compl. Syst.*, **6**, 885 (2003).
- [6] V.I. Ponomarenko, M.D. Prokhorov, A.B. Bespyatov, M.B. Bodrov, V.I. Gridnev. *Chaos, Solitons and Fractals*, **23**, 1429 (2005).
- [7] I.Z. Kiss, J.L. Hudson. *Phys. Rev. E*, **64**, 046215 (2001).
- [8] S. Boccaletti, E. Allaria, R. Meucci, F.T. Arecchi. *Phys. Rev. Lett.*, **89**, 194101 (2002).
- [9] A.E. Hramov, A.A. Koronovskii, V.I. Ponomarenko, M.D. Prokhorov. *Phys. Rev. E*, **13**, 026208-1 (2006). <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.73.026208>
- [10] A.E. Hramov, A.A. Koronovskii, V.I. Ponomarenko, M.D. Prokhorov. *Phys. Rev. E*, **75**, 056207-1 (2007). DOI: 10.1103/PhysRevE.75.056207
- [11] J. Kurths, M.C. Romano, M. Thiel, G.V. Osipov, M.V. Ivanchenko, I.Z. Kiss, J.L. Hudson. *Nonlinear Dyn.*, **44**, 135 (2006). DOI: 10.1007/s11071-006-1957-x
- [12] A. Moskalenko, A.A. Koronovskii, A.E. Hramov, M.O. Zhuravlev. *JETP Lett.*, **103** (8), 539 (2016).
- [13] А.Р. Киселев, В.И. Гриднев, А.С. Караваев и др. *Саратовский научно-мед. журнал*, **6**, 328 (2010).
- [14] О.Е. Дик, А.Л. Глазов. *ЖТФ*, **91** (4), 678 (2021). DOI: 10.21883/JTF.2021.04.50633.200-20 [О.Е. Дик, А.Л. Глазов. *Tech. Phys.*, **66** (4), 661 (2021). DOI: 10.1134/S1063784221040058]
- [15] О.Е. Дик, А.Л. Глазов. *Neurocomputing*, **455**, 163 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2021.05.038>
- [16] 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
- [17] Е.И. Боровкова, А.С. Караваев, А.Р. Киселев, В.А. Шварц, С.А. Миронов, В.И. Пономаренко, М.Д. Прохоров. *Анналы аритмологии*, **129**, 136 (2014). DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.7
- [18] D. Hoyer, U. Leder, H. Hoyer, B. Pompe, M. Sommer, U. Zwiener. *Med. Eng. Phys.*, **24**, 33 (2002). DOI: 10.1016/S1350-4533(01)00120-5
- [19] A.S. Karavaev, M.D. Prokhorov, V.I. Ponomarenko, A.R. Kiselev, V.I. Gridnev, E.I. Ruban, B.P. Bezruchko. *CHAOS*, **19**, 033112-1 (2009). DOI: 10.1063/1.3187794
- [20] D. Rangaprakash, N. Pradhan. *Biomed. Signal Proces. Control*, **11**, 114 (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2014.02.012>
- [21] Y. Shioyai, A. Stefanovska, P.V.E. McClintock. *Phys. Reports*, **488**, 51 (2010). DOI: 10.1016/j.physrep.2009.12.003
- [22] O.A. Lyubashina, A.A. Mikhalkin, I.B. Sivachenko. *Integrative Physiology*, **2** (1), 71 (2021). <https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-1-71-78>
- [23] O.A. Lyubashina, I.B. Sivachenko, A.A. Mikhalkin. *Brain Res. Bull.*, **182**, 12 (2022). DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.002
- [24] J. Daubechies, H.T. Lu, H.T. Wu. *Appl. Comput. Harmon. Anal.*, **30**, 243 (2011).
- [25] J. Daubechies. *Ten Lectures on Wavelets*, Proc. CMBS-NSF Regional Conf. Series in Applied Mathematics, SIAM Publication **61**, (1992) Ed., Philadelphia, Pennsylvania.
- [26] G. Thakur, E. Brevdo, N.S. Fucar, H.-T. Wu. *Signal Proc.*, **93**, 1079 (2013).
- [27] F. Mormann, K. Lehnertz, P. David, C.E. Elger. *Phys. D*, **144**, 358 (2000).

- [28] M.G. Rosenblum, L. Cimponeriu, A. Bezerianos, A. Patzak, R. Mrowka. *Phys. Rev. E*, **65**, 041909-1 (2002). DOI: 10.1103/PhysRevE.65.041909
- [29] R. Mrowka, L. Cimponeriu, A. Patzak, M. Rosenblum. *Amer. J. Physiol. Regulatory, Integrative Comparative Physiol.*, **285** (6), R1395 (2003). DOI: 10.1152/ajpregu.00373.2003
- [30] 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