

УДК 611.1:612.172.2:118:612.213]-616.172.4:612-087(045)

## ВНУТРЕННЯЯ СИНХРОНИЗАЦИЯ ОСНОВНЫХ 0.1 Гц-ЧАСТОТНЫХ РИТМОВ В СИСТЕМЕ ВЕГЕТАТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМОЙ

© 2007 г. А. Р. Киселев\*, А. Б. Беспятов\*\*, О. М. Посненкова\*, В. И. Гриднев\*,  
В. И. Пономаренко\*\*\*, М. Д. Прохоров\*\*\*, П. Я. Довгалецкий\*

\*Саратовский НИИ кардиологии

\*\*Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского

\*\*\*Саратовское отделение Института радиотехники и электроники РАН

Поступила в редакцию 30.11.2004 г.

Изучались параметры синхронизации 0.1 Гц-ритмов, выделенных из сердечного ритма и колебаний кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла, у 12 здоровых испытуемых и у 32 больных острым инфарктом миокарда. Выполнялась одновременная регистрация электрокардиограммы, пульсограммы с дистальной фаланги указательного пальца и механической записи дыхания в горизонтальном положении тела. У пациентов с инфарктом миокарда записи проводились в первые 3–5 дней инфаркта, а также на третьей неделе течения заболевания. Наличие синхронизации проверяли, строя разность фаз и вычисляя суммарный процент фазовой синхронизации. Выявлены высокие значения параметров синхронизации 0.1 Гц-ритмов у здоровых пациентов. У больных острым инфарктом миокарда показано значительное снижение качества синхронизации 0.1 Гц-ритмов. Полученные данные позволяют предположить, что изучаемые 0.1 Гц-ритмы представляют собой два независимых колебательных процесса, находящиеся у здоровых людей в состоянии синхронизации. Однако данное взаимодействие может быть нарушено при развитии тех или иных патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, например, при остром инфаркте миокарда.

Согласно современным представлениям об организации системы вегетативного управления сердечно-сосудистой системой, данная система характеризуется наличием в ней основного автоколебательного процесса на частоте в области 0.1 Гц (низкочастотный диапазон спектра) [1–5]. Принято считать, что этот колебательный процесс характеризует основные свойства центрального звена указанной системы [6–11]. Определение периодических колебаний с частотой в области 0.1 Гц при анализе вариабельности сердечного ритма [6, 7] и колебаний уровня артериального давления [1–4, 10, 11] свидетельствует о значении данного механизма управления в функционировании всей сердечно-сосудистой системы. Таким образом, 0.1 Гц-колебания в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой можно считать общим системным механизмом контроля, генерируемым в центральном отделе системы управления [1–11].

Известно, что основные колебательные процессы [12] в сердечно-сосудистой системе человека могут быть синхронизованы между собой [13–15], что соответствует современным представлениям о функционировании сложных систем [16]. Однако возможность синхронизации 0.1 Гц-ритмов сердечно-сосудистой системы между собой в настоящее время остается не изученной.

Под понятием синхронизации принято понимать процесс подстройки ритмов автоколебательных процессов в результате их взаимодействия. Синхронизация проявляется в подстраивании собственных частот  $f_1$  и  $f_2$  двух колебательных процессов таким образом, что выполняется условие  $nf_1 \approx mf_2$ , где  $n$  и  $m$  – целые числа. Это частотная синхронизация  $n : m$ . Однако для более полного представления о качестве взаимодействия двух колебательных процессов используют понятие фазовой синхронизации, являющееся подстройкой фаз  $\phi_1(t)$  и  $\phi_2(t)$  взаимодействующих ритмических процессов, при которой выполняется условие  $|n\phi_1 - m\phi_2 - C| < const$ , где  $C$  – некоторая константа. Таким образом, наличие фазовой синхронизации между двумя сигналами можно определить, вычислив разность фаз:

$$\Phi_{n,m}^{12} = n\phi_1 - m\phi_2,$$

где  $\Phi_{n,m}^{12}$  – обобщенная разность фаз, или относительная фаза [17]. При выполнении условия  $|\Phi_{n,m}^{12} - C| < const$ , где  $C$  – некоторая константа, имеет место фазовая синхронизация порядка  $n : m$ . При этом на графике зависимости относительной фазы от времени имеется участок, на котором  $\Phi_{n,m}^{12}$  колеблется около некоторого постоянного

значения. В системах с шумом на существование фазовой синхронизации в статистическом смысле указывает наличие выраженного максимума в распределении циклической относительной фазы [17]:

$$\Psi_{n,m}^{12} = \varphi_{n,m}^{12} \bmod 2\pi.$$

Количественная оценка синхронизации между двумя колебательными процессами может быть охарактеризована с помощью различных мер [17–19], например, суммарного процента синхронизации [20].

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей функционирования системы вегетативного управления сердечно-сосудистой системой на основе параметров синхронизации 0.1 Гц-периодики, регистрируемой в различных отделах сердечно-сосудистой системы, у здоровых людей и у больных острым инфарктом миокарда.

## МЕТОДИКА

Изучались параметры синхронизации 0.1 Гц-ритмических процессов, выделенных из ритмограмм и пульсограмм, у 12 добровольцев-мужчин (возраст – от 20 до 34 лет), без признаков сердечной патологии и у 32 пациентов с ишемической болезнью сердца (21 мужчина и 11 женщин, в возрасте от 41 до 75 лет), находившихся на стационарном лечении в клинике Саратовского НИИ кардиологии по поводу острого инфаркта миокарда. Все испытуемые дали добровольное согласие на включение их в данное исследование.

Диагноз острого инфаркта миокарда основывался на следующих критериях: 1) приступ ишемических болей продолжительностью более 30 минут; 2) характерные изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде типичного подъема сегмента *S–T* и возможного появления патологического зубца *Q*; 3) повышение уровня специфических сердечных ферментов в крови.

Все пациенты, находившиеся на лечении в клинике Саратовского НИИ кардиологии по поводу острого инфаркта миокарда, прошли полное клиническое обследование. При этом по данным ЭКГ у 19 человек был выявлен *Q*-инфаркт миокарда, а у 13 человек – не*Q*-инфаркт миокарда. Признаки обширного инфаркта были зарегистрированы у 7 пациентов. Больным острым инфарктом миокарда применялись по клиническим показаниям бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [21, 22].

При изучении 0.1 Гц-ритмов группа пациентов с острым инфарктом миокарда не разделялась по степени нарушения сократительной функции миокарда, так как зависимость вариабельности сердечного ритма от тяжести сердечной недоста-

точности, выявленная рядом авторов [23–25], недостоверна в случае развития у пациента острого инфаркта миокарда [26, 27].

Основываясь на выявленном в работе [26] практически полном отсутствии возрастных особенностей вариабельности сердечного ритма при остром инфаркте миокарда, мы не учитывали возраст пациентов данной группы при оценке параметров 0.1 Гц-колебаний в сердечно-сосудистой системе.

Всем испытуемым выполнялась одновременная регистрация ЭКГ, пульсограммы с дистальной фаланги указательного пальца, отражающей колебания кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла, и механической записи дыхания в горизонтальном положении тела при помощи многоканального электроэнцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 “Энцефалан-131-03” модель 10 (НПКФ “Медиком-МТД”, Россия) с комплектом стандартных датчиков. Продолжительность каждой записи составляла 10 минут. Регистрация сигналов производилась с частотой 250 Гц при 12-разрядном разрешении. Во время регистрации сигналов дыхание у всех испытуемых было произвольным. Механическая запись дыхания проводилась для контроля его спонтанности, исключения наличия форсированного дыхания, произвольных задержек дыхания. В группе пациентов с острым инфарктом миокарда вышеуказанные записи проводились непосредственно в первые 3–5 дней с момента развития инфаркта, а также на третьей неделе течения заболевания. Записи у всех испытуемых выполнялись в период с 13<sup>00</sup> до 16<sup>00</sup>.

Для анализа отбирались записи сигналов ЭКГ и пульсограмм, не содержащие помех, экстрасистол, заметного линейного тренда и переходных процессов.

На рис. 1 приведены фрагменты типичных сигналов ЭКГ, дыхания и пульсограммы. Информацию о вариабельности сердечного ритма получали, выделяя из ЭКГ последовательность *R–R*-интервалов, то есть, строя ряд временных интервалов  $T_i$  между двумя последовательными *R* пиками.

Для выделения основного ритма в ряде *R–R*-интервалов с частотой  $f_v \sim 0.1$  Гц проводили фильтрацию последовательности *R–R*-интервалов, устраняя высокочастотные колебания (*HF*,  $\nu > 0.15$  Гц), связанные преимущественно с дыханием, то есть респираторную дыхательную аритмию, и очень низкочастотные колебания (*ULF*,  $\nu < 0.05$  Гц). После осуществления такой полосовой фильтрации вычисляли фазу  $\varphi_v^{rr}$  0.1 Гц-колебаний в сигнале, используя преобразование Гильберта [28].

Аналогичные преобразования выполнялись в сигнале пульсограммы, т.е. выделялись колебания с частотой около 0.1 Гц, подобные таковым в

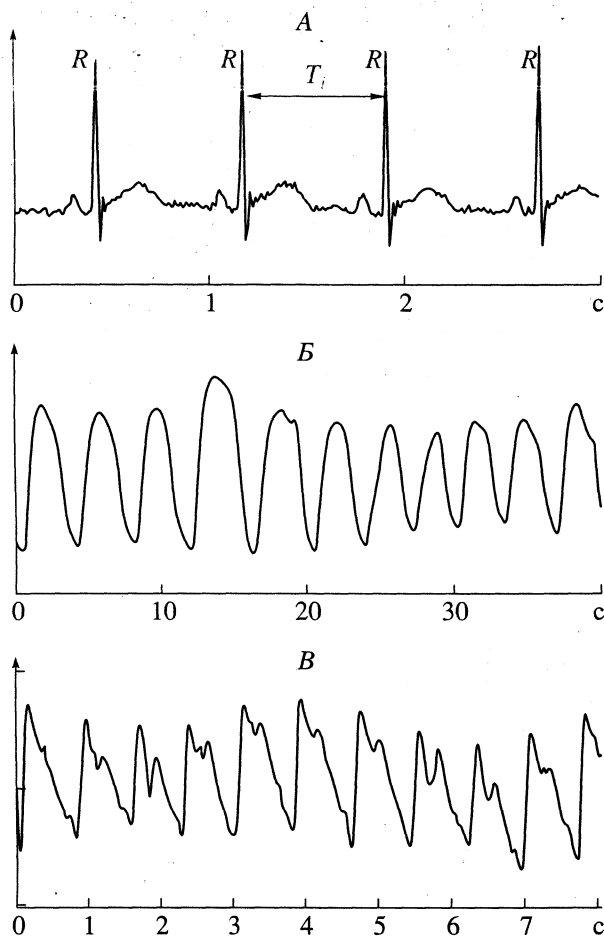


Рис. 1. Фрагмент записи параллельных сигналов электрокардиограммы (А), дыхания (Б) и пульсограммы (В) у одного из испытуемых. По оси абсцисс – время, в секундах.

вариабельности сердечного ритма. Записи пульсограммы анализировалась как периодический волновой процесс, поэтому специального изучения отдельных показателей кривой пульсограммы мы не проводили. Сигнал пульсограммы подвергался фильтрации также, как сигнал вариабельности сердечного ритма: устранялись *HF*-, и *ULF*-колебания. Затем вычислялась фаза  $\phi_v^{pul}$  периодических 0.1 Гц-колебаний в пульсограмме с использованием преобразования Гильберта.

Наличие синхронизации между ритмом с  $f_v \sim 0.1$  Гц, выделенным из последовательности *R-R*-интервалов, и этим же ритмом, выделенным из пульсограммы, проверялось построением разности фаз  $(\phi_v^{rr} - \phi_v^{pul})/2\pi$ . По разности фаз подсчитывалась общая длительность всех участков синхронизации (время, на протяжении которого ритмы были синхронизованы) и выражалась в процентах от длительности всей записи (суммарный процент синхронизации  $S_{cp}$ ). Участки синхро-

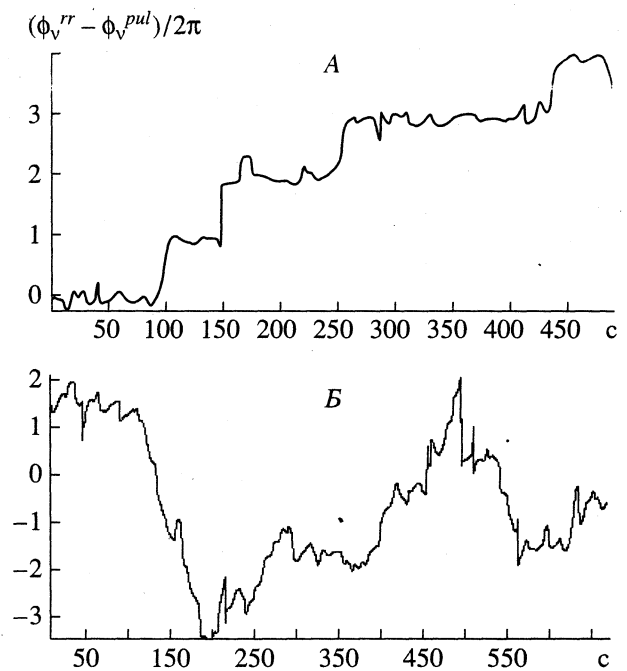


Рис. 2. Разность фаз 0.1 Гц-ритмов, выделенных из последовательностей *R-R*-интервалов и пульсограммы в группе здоровых испытуемых (А) и в группе больных острым инфарктом миокарда (Б). По оси абсцисс – время, в секундах.

низации определяли по графику зависимости разности фаз от времени, выявляя участки, на которых относительная фаза колеблется около некоторого постоянного значения. С помощью такого суммарного процента синхронизации ритмов  $S_{cp}$  мы количественно характеризовали качество синхронизации между данными ритмами. Расчет суммарного процента синхронизации выполнялся с помощью “Программы расчета суммарного процента фазовой синхронизации между ритмами сердечно-сосудистой системы человека (Синхро)”, созданной в Саратовском НИИ кардиологии (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2005610960 от 20.04.2005).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характерный вид разности фаз между 0.1 Гц-ритмами, выделенными из последовательности *R-R*-интервалов и пульсограммы, в группе здоровых испытуемых представлен на рис. 2, А. Средний суммарный процент синхронизации  $S_{cp}$  данных ритмов у здоровых людей составил 81% и принимал значения от 58 до 100%. На рис. 3, а представлено нормированное распределение значений суммарного процента синхронизации  $S_{cp}$  по всей выборке здоровых испытуемых. Диапазон значений суммарного процента был разбит с шагом в 1% и если значение суммарного процента для

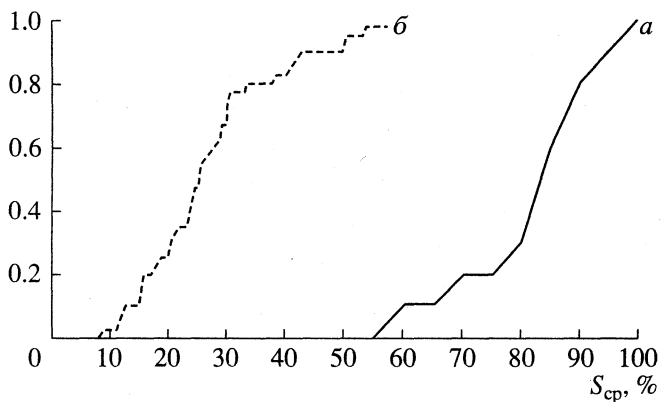


Рис. 3. Нормированное распределение значений суммарного процента синхронизации  $S_{cp}$  по всей выборке здоровых испытуемых (а) и пациентов с инфарктом миокарда (б).

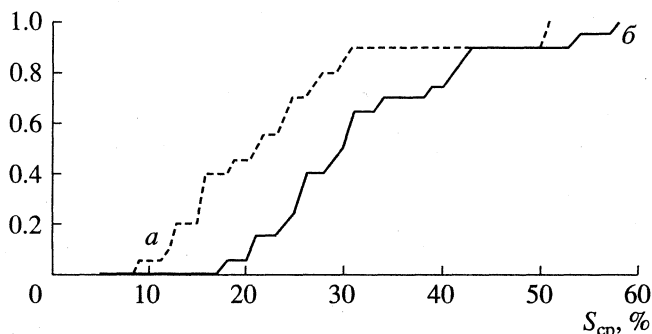


Рис. 4. Нормированное распределение значений суммарного процента синхронизации  $S_{cp}$  по всей выборке пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от срока регистрации: а – непосредственно после инфаркта, б – на третьей неделе течения заболевания.

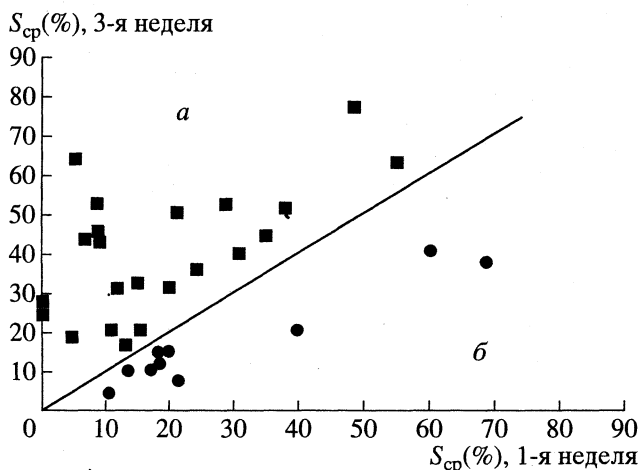


Рис. 5. Значения суммарного процента синхронизации  $S_{cp}$  у больных острым инфарктом миокарда с положительной (а, квадраты) и отрицательной (б, кружки) динамикой данного показателя синхронизации с первой по третью неделю заболевания (прямая линия условно разделяет сектора а и б, содержащие значения суммарного процента синхронизации  $S_{cp}$  для больных с положительной и отрицательной динамикой данного показателя).

конкретного случая попало в окно  $[p_{min} + (i - 1), p_{min} + i]$ , где  $i = 1 \dots (p_{max} - p_{min})$ , то значение функции распределения увеличивается на единицу. Таким образом, при значениях  $p < p_{min}$  функция распределения равна нулю, а при  $p = p_{max}$  она равна единице (функция нормирована на общее число элементов выборки, равное 12).

Для записей, полученных у больных инфарктом миокарда, характерный вид разности фаз между 0.1 Гц-ритмами, выделенными из разных источников сигнала, представлен на рис. 2, Б. Средний суммарный процент синхронизации ритмов в данной группе испытуемых составил 27% и принимал значения от 8 до 57%. Нормированное распределение значений суммарного процента синхронизации  $S_{cp}$  по всей выборке пациентов с инфарктом миокарда представлено на рис. 3, б.

При дальнейшем разделении записей пациентов с инфарктом миокарда на две группы в зависимости от срока регистрации (непосредственно после инфаркта и на третьей неделе течения заболевания) средний суммарный процент синхронизации 0.1 Гц-ритмов в записях, сделанных непосредственно в течении первых 3–5 дней с момента наступления инфаркта, составил 22% и принимал значения от 8 до 50%, тогда как в записях, выполненных на третьей неделе течения заболевания, средний процент  $S_{cp}$  стал равным 32% при диапазоне значений от 17 до 57%. На рис. 4 представлены нормированные распределения значений суммарного процента для данных записей.

При дальнейшем анализе было произведено разделение группы больных инфарктом миокарда в зависимости от индивидуальных особенностей динамики суммарного процента синхронизации  $S_{cp}$  с первой по третью неделю заболевания. При этом у 10 больных наблюдалось снижение значений данного показателя синхронизации в течение периода наблюдения, а у 22 пациентов – увеличение значений суммарного процента синхронизации  $S_{cp}$  (рис. 5). Необходимо отметить, что группы больных острым инфарктом миокарда с положительной и отрицательной динамикой суммарного процента синхронизации  $S_{cp}$  сопоставимы по основным клиническим характеристикам.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявленные в результате проведенного исследования высокие значения параметров синхронизации 0.1 Гц-колебательных процессов в сердечном ритме и пульсограмме человека свидетельствуют о качественном функциональном взаимодействии механизмов регуляции сердечного ритма и кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, что обеспечивает хорошие адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы. Взаимодей-

ствие этих двух механизмов регуляции может быть обусловлено тем, что они контролируются единым центром управления, однако, изучаемые механизмы могут быть автономными и находиться в состоянии функционального взаимодействия друг с другом. Возникает вопрос о том, являются ли данные 0.1 Гц-периодические процессы результатом деятельности единого центра управления, или они представляют собой случай функционирования двух независимых автоколебательных контуров, имеющих сходную частоту колебаний, которые качественно синхронизованы между собой в норме для достижения оптимально эффективного контроля сердечно-сосудистой системы? Ответ на данный вопрос мог бы дополнить существующие представления о функционировании вегетативного управления сердечно-сосудистой системой.

Изучение группы пациентов с острым инфарктом миокарда показало значительное снижение качества синхронизации 0.1 Гц-ритмов сердечно-сосудистой системы, при этом данные периодические процессы сохранялись в исследуемых сигналах (сердечный ритм и пульсограмма). Данное наблюдение показывает, что механизмы 0.1 Гц-колебаний в регуляции сердечного ритма и уровня кровотока в сосудах микроциркуляторного русла могут функционировать независимо друг от друга. Независимость этих механизмов может быть обусловлена тем, что 0.1 Гц-колебания в сердечном ритме и кровотоке в сосудах микроциркуляторного русла являются результатом функционирования различных контуров управления, генерируемых, вероятно, в подкорковом сердечно-сосудистом центре.

На основании полученных данных можно предположить, что изучаемые 0.1 Гц-ритмы в регуляции сердечного ритма и уровня кровотока в сосудах микроциркуляторного русла представляют собой два независимых колебательных процесса, которые у здоровых людей находятся в состоянии высокой степени синхронизации между собой. Однако данное взаимодействие может быть нарушено при развитии тех или иных патологических процессов в сердечно-сосудистой системе человека, например, острого инфаркта миокарда, когда происходит десинхронизация данных 0.1 Гц-колебаний. Снижение качества синхронизации может быть обусловлено как снижением активности механизмов, обеспечивающих взаимодействие контуров управления в сердечно-сосудистом центре, так и другими факторами: нарушениями в петле обратной связи колебательного контура, биомеханическими причинами и различными другими факторами. Возможные причины снижения качества синхронизации колебательных процессов в биологических системах многообразны, поэтому в настоящее время невозможно указать наиболее вероятный

фактор, имеющий основное значение в десинхронизации 0.1 Гц-ритмов сердечно-сосудистой системы у больных острым инфарктом миокарда. Однако можно утверждать, что при инфаркте миокарда нарушается функциональная целостность системы вегетативного управления сердечно-сосудистой системой как сложной биологической системы. При этом разрушаются функциональные связи между входящими в ее состав контурами управления различными отделами сердечно-сосудистой системы, например, функцией сердца и регионарным кровообращением.

Полученные данные убедительно показывают неоднородность вегетативного управления сердечно-сосудистой системой. Можно предположить существование, по крайней мере, двух функционально независимых контуров управления с собственной частотой около 0.1 Гц: 1) контур управления сердечным ритмом, 2) контур управления кровенаполнением сосудов микроциркуляторного русла. Возможность взаимодействия данных контуров свидетельствует о наличии механизмов, обеспечивающих их связь. В настоящее время трудно рассуждать о том, на каком уровне организации сердечно-сосудистой системы взаимодействуют данные ритмические процессы. Также остается неясным вопрос о локализации центральных звеньев данных колебательных механизмов. Возможно, что центральным звеном этих контуров управления является подкорковый сердечно-сосудистый центр, нейроны которого формируют функциональные области, участвующие в работе изучаемых 0.1 Гц-колебательных контуров. Однако можно утверждать, что механизмы, обеспечивающие синхронизацию функционирования двух 0.1 Гц-колебательных механизмов, являются довольно чувствительными к патологическим явлениям в сердечно-сосудистой системе.

При изучении динамики параметров синхронизации в группе больных острым инфарктом миокарда с первой по третью неделю течения заболевания выявлено статистически достоверное повышение качества синхронизации 0.1 Гц-ритмов в целом по группе. Данное наблюдение свидетельствует о возможности постепенного восстановления функциональной целостности системы вегетативного управления после различных сердечно-сосудистых катастроф, что также является важной описательной характеристикой этой системы управления.

Анализ индивидуальных особенностей динамики значений суммарного процента синхронизации  $S_{cp}$  в группе больных острым инфарктом миокарда с первой по третью неделю течения заболевания показал, что у ряда больных (10 человек) на фоне проводимой комплексной терапии происходило уменьшение относительного времени син-

хронизации, что свидетельствует о дальнейшем функциональном разобщении компонентов системы кровообращения. Можно предполагать, что в исследованной группе больных острым инфарктом миокарда проводимые лечебные мероприятия не обеспечивали стабилизации и улучшения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, что обуславливало дальнейшее функциональное разобщение компонентов системы кровообращения. Принимая во внимание то, что в состав медикаментозной терапии инфаркта миокарда входит ряд препаратов, оказывающих влияние на вегетативное управление сердечно-сосудистой системы, например, бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [29–31], можно предполагать, что у больных с отрицательной динамикой среднего суммарного процента синхронизации  $S_{cp}$  данные лекарственные средства были недостаточно эффективны, или даже, возможно, ухудшали качество синхронизации 0.1 Гц-ритмов по причине наличия индивидуальных особенностей нарушений вегетативного управления. Поэтому возникает вопрос о подборе адекватной терапии для данной категории больных острым инфарктом миокарда с учетом их индивидуальных особенностей. В качестве индивидуального критерия адекватности проводимого лечения может быть принята динамика качества синхронизации 0.1 Гц-ритмов, что характеризует состояние функционального взаимодействия контуров управления сердечным ритмом и кровенаполнением сосудов микроциркуляторного русла.

Таким образом, появляется возможность индивидуального подхода к изучению состояния вегетативного управления сердечно-сосудистой системой в норме и при патологических состояниях.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов проведенного исследования можно сделать заключение о существовании в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой двух потенциально независимых контуров управления (контур управления сердечным ритмом и контур управления кровенаполнением сосудов микроциркуляторного русла) с собственной частотой колебаний около 0.1 Гц. Данные механизмы управления у здорового человека находятся в состоянии синхронизации 0.1 Гц-ритмов, что обеспечивает оптимальное качество контроля функционирования всей сердечно-сосудистой системы и определяет ее адаптационные возможности. Однако механизмы, обеспечивающие взаимодействие данных контуров управления, подвержены внешним влияниям и могут быть нарушены при воздействии на них различных патологических процессов, например, при остром инфаркте миокар-

да. Дальнейшие исследования параметров синхронизации 0.1 Гц-колебаний уровня кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла и сердечного ритма могут позволить разработать индивидуальные критерии оценки функциональной целостности сердечно-сосудистой системы и параметров ее вегетативного управления в норме и при патологических состояниях, а также количественные показатели эффективности проводимой комплексной терапии.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 03-02-17593, CRDF, грант № REC-006, и INTAS, грант № 03-55-920.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Boer R.W., Karemuker J.M., Stracker J. On the spectral analysis of blood pressure variability // *Am. J. Physiol.* 1986. V. 251. № 3. Pt 2. P. 685.
2. De Boer R.W., Karemuker J.M., Stracker J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach // *Med. Biol. Eng. Comput.* 1985. V. 23. № 4. P. 352.
3. De Boer R.W., Karemuker J.M., Stracker J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. II: A simple model // *Med. Biol. Eng. Comput.* 1985. V. 23. № 4. P. 359.
4. De Boer R.W., Karemuker J.M., Stracker J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model // *Am. J. Physiol.* 1987. V. 253. № 3. P. 680.
5. Madwed J.B., Albrecht P., Mark R.G., Cohen R.J. Low-frequency oscillation in arterial pressure and heart-rate: a simple computer model // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 256. № 6. P. 1573.
6. Pagani M., Malliani A. Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability // *J. Hypertension.* 2000. V. 18. № 12. P. 1709.
7. Sleight P., La Rovere M.T., Mortara A. et al. Physiology and pathophysiology of heart rate variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? // *Clin. Sci.* 1995. V. 88. № 1. P. 103.
8. Richter D.W., Spyer K.M. Cardiorespiratory control // *Central regulation of autonomic function.* N.Y.: Oxford University Press, 1990. P. 189.
9. Cevese A., Grasso R., Poltronieri R., Schena F. Vascular resistance and arterial pressure low-frequency oscillations in the anesthetized dog // *Am. J. Physiol.* 1995. V. 268. № 1. P. 7.
10. Whittam A.M., Claytont R.H., Lord S.W. et al. Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system // *Physiol. Meas.* 2000. V. 21. № 2. P. 305.
11. Bernardi L., Passino C., Spadacini G. et al. Arterial baroreceptor as determinants of 0.1 Hz and respiration-related changes in blood pressure and heart rate spectra // *Frontiers of blood pressure and heart rate analysis.* Amsterdam: IOS Press, 1997. P. 241.

12. *Malpas S.* Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. V. 282. P. 6.
13. *Schäfer C., Rosenblum M.G., Kurths J., Abel H.-H.* Heartbeat synchronized with ventilation // *Nature.* 1998. V. 392. P. 239.
14. *Janson N.B., Balanov A.G., Anishchenko V.S., McClintock P.V.E.* Phase relationships between two or more interacting processes from one-dimensional time series. II. Application to heart-rate-variability data // *Phys. Rev. E.* 2002. V. 65. P. 036212.
15. *Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Gridnev V.I. et al.* Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system // *Phys. Rev. E.* 2003. V. 68. P. 041913.
16. *Glass L.* Synchronization and rhythmic processes in physiology // *Nature.* 2001. V. 410. P. 277.
17. *Tass P., Rosenblum M.G., Weule J. et al.* Detection of n:m phase locking from noisy data: Application to magnetoencephalography // *Phys. Rev. Lett.* 1998. V. 81. P. 3291.
18. *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.* 2000. V. 144. P. 358.
19. *Quiroga R.Q., Kraskov A., Kreuz T., Grassberger P.* Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals // *Phys. Rev. E.* 2002. V. 65. P. 041903.
20. *Stefanovska A., Hořiu M.* Spatial synchronization in the human cardiovascular system // *Prog. Theor. Phys. Suppl.* 2000. V. 139. P. 270.
21. Task Force Report. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* 2003. V. 24. P. 28.
22. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Редакция 2003 // *Кардиология.* 2004. № 4 (приложение). С. 5.
23. *Киселев А.Р., Колижирина О.М., Гриднев В.И., Котельникова Е.В.* Использование динамики гармонических составляющих сердечного ритма для неинвазивной оценки сократимости миокарда // Сб. матер. Росс. Нац. конгресса кардиологов "От исследований к клинической практике". М., 2002. С. 181.
24. *Киселев А.Р., Гриднев В.И., Колижирина О.М., Киричук В.Ф.* Использование показателей чувствительности и устойчивости низкочастотной компоненты спектра вариабельности сердечного ритма в клинической практике // *Рос. кардиологический журнал.* 2004. № 4. С. 18.
25. *Stefenelli Th., Bergler-Klein J., Globits S. et al.* Heart rate behaviour at different stages of congestive heart failure // *Eur. Heart J.* 1992. V. 13. P. 902.
26. *Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. et al.* Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 1997. V. 59. P. 256.
27. *Vaishnav S., Stevenson R., Marchant B. et al.* Relation between heart rate variability early after myocardial infarction and long-term mortality // *Am. J. Cardiol.* 1994. V. 73. P. 653.
28. *Pikovsky A.S., Rosenblum M.G., Osipov G.V., Kurths J.* Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving // *Physica D.* 1997. V. 104. P. 219.
29. *Sandrone G., Mortara A., Torzillo D. et al.* Effect of beta blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 1994. V. 74. P. 340.
30. *Bekheit S., Tangella M., El-Sakr A. et al.* Use of heart rate spectral analysis to study the effects of calcium channel blockers on sympathetic activity after myocardial infarction // *Am. Heart J.* 1990. V. 119. P. 79.
31. *Kontopoulos A.G., Boudoulas H., Basayiannis E.C. et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the power spectrum of heart rate variability in post-myocardial infarction patients // *Coron. Artery Dis.* 1997. V. 8. № 8-9. P. 517.