DOI: 10.17117/na.2015.10.03.443

<http://ucom.ru/doc/na.2015.10.03.443.pdf>

Поступила (Received): 31.10.2015

**Вайнер Б.Г., Вергунов Е.Г., Баранов В.И., Маркель А.Л.,
Серяпина А.А., Кармакулова И.В.**
**Комплексный инструментальный мониторинг динамики
функционального состояния организма животного,
подверженного внешним нагрузкам: изучение
согласованности дыхания и сердечного ритма**

**Vainer B.G., Vergunov E.G., Baranov V.I., Markel A.L.,
Seryapina A.A., Karmakulova I.V.**

**Integrated measurement-based functional state examination
of an animal organism subjected to external loads: respiration
and heart-rate-dynamics conformity evaluation**

Показано, что комплексный (электрокардиография, объединенная с тепловидением) инструментальный мониторинг с обработкой данных методом Блэнда-Альтмана позволяет эффективно выявить и проанализировать динамику функционального состояния живого организма, подверженного внешним нагрузкам. Новый подход продемонстрирован на примере лабораторных крыс линий Вистар и НИСАГ

It is shown that the integrated (infrared thermography and electrocardiography) Bland-Altman-plot enhanced examination of a living organism subjected to external loads is highly efficient for the evaluation and analysis of the organism functional state dynamics. The new approach is illustrated with Wistar and ISIAH laboratory rats

Ключевые слова: согласованность дыхательных циклов и сердечных сокращений, тепловидение, электрокардиография, метод Блэнда-Алтмана, линейная регрессия, фазовая траектория

Key words: respiration rate and heart rate agreement, infrared thermography, electrocardiography, Bland-Altman plot, linear regression, phase trajectory

Вайнер Борис Григорьевич

Доктор физико-математических наук, профессор, ведущий научный сотрудник

*Институт физики полупроводников
им. А.В.Ржанова Сибирского отделения
Российской академии наук*

*Новосибирский государственный университет
г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 13*

Vainer Boris Grigoryevich

Doctor of Physico-mathematical Sciences, Professor, Principal Research Scientist

*Rzhanov Institute of Semiconductor Physics
SB RAS*

*Novosibirsk State University
Novosibirsk, Lavrentyev ave., 13*

Вергунов Евгений Геннадьевич

Кандидат психологических наук,
научный сотрудник

Научно-исследовательский институт физиологии
и фундаментальной медицины Сибирского
отделения Российской академии медицинских наук
г. Новосибирск

Баранов Виктор Ильич

Кандидат биологических наук, доцент,
старший научный сотрудник

Научно-исследовательский институт физиологии
и фундаментальной медицины Сибирского
отделения Российской академии медицинских наук
г. Новосибирск

Маркель Аркадий Львович

Доктор биологических наук, профессор,
заведующий лабораторией

Институт цитологии и генетики Сибирского
отделения Российской академии наук

Новосибирский государственный университет
г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Серяпина Алиса Алексеевна

Аспирант

Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук
г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Кармакулова Ирина Владимировна

Аспирант

Научно-исследовательский институт физиологии
и фундаментальной медицины Сибирского
отделения Российской академии медицинских наук
г. Новосибирск

Vergunov Evgeniy Gennadyevich

Candidate of Psychological Sciences,
Research Scientist

Scientific Research Institute of Physiology and Basic
Medicine under the Siberian Branch of the Russian
Academy of Medical Sciences
Novosibirsk

Baranov Viktor Ilich

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Senior Scientist

Scientific Research Institute of Physiology and Basic
Medicine under the Siberian Branch of the Russian
Academy of Medical Sciences
Novosibirsk

Markel Arcady Lvovich

Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of Laboratory

Institute of Cytology and Genetics
SB RAS

Novosibirsk State University
Novosibirsk, Lavrentyev ave., 10

Seryapina Alisa Alekseevna

Graduate

Institute of Cytology and Genetics
SB RAS
Novosibirsk, Lavrentyev ave., 10

Karmakulova Irina Vladimirovna

Graduate

Scientific Research Institute of Physiology and
Basic Medicine under the Siberian Branch of the
Russian Academy of Medical Sciences
Novosibirsk

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 15-02-07680)

Объективная оценка функционального состояния организма, на которое, в первую очередь, влияет состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, чрезвычайно важна, поскольку может способствовать предупреждению грозных заболеваний. Физиологический процесс дыхания неразрывно связан с переносом кислорода кровью, а это означает, что функция дыхания и деятельность сердца в норме должны быть согласованы между собой. К примеру, достаточно очевидно, что снижение сердечного ритма и одновременное с ним учащение дыхания должны приводить к избыточной оксигенации в области легких, а противоположное соотношение – к недостатку кислорода в тканях и нарушению энергетического обмена. По этой причине характеристические зависимости, синхронно отражающие информацию о работе сердца и легких, представляются весьма важными и достойны тщательного анализа, поскольку могут нести ценную объективную информацию о текущем состоянии организма, а

наблюдаемые отклонения от "идеально согласованного" поведения вышеупомянутых двух систем дают возможность оценить динамику этого состояния.

Особый интерес представляет поиск закономерностей в координации дыхания и сердцебиения [1, 2]. Такую координацию часто выявляют из записанной с высоким временным разрешением кардиограммы, где дыхание накладывает свой модулирующий отпечаток на измеряемую характеристику. Оценка функционирования самой респираторной системы обычно проводится на основе измерений объемных и скоростных показателей дыхания. Исследование частоты дыхательных циклов, как правило, считают второстепенным.

Из вышесказанного вытекает, что развитие новых физических методов исследования кардиореспираторной функции организма с привлечением эффективных методов математической обработки экспериментальных данных для повышения их информативности является актуальной научной и практической задачей. Развитию этого направления посвящена настоящая работа.

МЕТОДЫ И ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для прецизионной регистрации динамики легочного дыхания был применен оригинальный тепловизионный подход с адсорбционно-десорбционным усилением сигнала, описанный в работах [3, 4]. Для его реализации использовался медицинский тепловизор ТКВр-ИФП/СВИТ с температурной чувствительностью 0.03 °С и частотой видеозаписи 100 кадров в секунду. Определение сердечного ритма производилось с помощью аппаратно-программного комплекса "ВедаПульт Professional" (производитель "Биоквант", г. Новосибирск) во втором стандартном электрокардиографическом отведении. Электрокардиограмма, а также двумерные тепловизионные термограммы, синхронно измерялись и сохранялись в памяти компьютеров, являясь материалом для последующей математической обработки.

Для оценки согласованности частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхательных циклов (ЧД) был применен метод Блэнда-Алтмана [5], графики которого обрабатывались с помощью регрессионного анализа. В подходе, развитом J.M. Bland и D.G. Altman, для оценки согласованности коррелированных (включая повторные) результатов измерений (например, X и Y) предложено последовательно анализировать два графика. Первый, по осям координат которого откладывают значения X (абсцисса) и Y (ордината), позволяет оценить влияние случайных компонент – чем оно меньше, тем теснее между X и Y корреляционная связь и тем меньше наблюдается статистических "выбросов" за пределы эллипса разброса.

Мы применяли эллипс, который с вероятностью 95% покрывает область предсказанных значений экспериментальных результатов. Для этого в качестве его полуосей использовались величины $1,96 \cdot SD1$ и $1,96 \cdot SD2$, где $SD2$ – это стандартное отклонение (SD) в направлении максимальной дисперсии, а $SD1$ – это SD в направлении, перпендикулярном $SD2$. Для сравнения величин SD (в том числе, полуосей эллипса) применялся F-критерий Фишера для сравнения дисперсий двух вариационных рядов.

На втором графике по оси абсцисс откладываются полусуммы (средние значения) $X_a = (X + Y)/2$, а по оси ординат – соответствующие разности

$Y_a = X - Y$ (в ряде случаев рекомендуют использовать логарифмические координаты). Такой график позволяет оценить влияние систематических факторов на согласованность X и Y [5]. Чем это влияние больше, тем выше степень согласования исходных X и Y . Наличие систематических влияний на согласованность X и Y выражается в том, что угол наклона линии регрессии становится отличным от 0 (по причине, связанной с самими показателями X и Y), и/или некоторые точки на графике выпадают за пределы эллипса (причина может быть во влиянии сторонних факторов).

В качестве объектов, исследование которых позволило проиллюстрировать экспериментальный подход, представленный в настоящей работе, были использованы наркотизированные белые лабораторные крысы двух разных линий – Вистар (нормотензивная линия) и НИСАГ (крысы с артериальной гипертонией). Внешнее воздействие на их организм обеспечивалось кратковременным (3-6 минут) пережатием лапки и/или хвоста с помощью манжетки с давлением воздуха в ней 240 ± 20 мм рт. ст. Подготовка, проведение и завершение экспериментов удовлетворяли гуманным принципам и требованиям законодательства, регулирующим опыты на животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 показаны графики изменения ЧСС и ЧД у двух крыс в ходе часового эксперимента. Можно заметить, что динамика изменений ЧСС и ЧД у каждой крысы на качественном уровне (визуально) согласуется друг с другом.

Рис. 1. Динамика ЧСС (верхние кривые) и ЧД (нижние кривые) у крыс линии НИСАГ (слева) и Вистар (справа) в ходе 60-минутного эксперимента. На вертикальной оси сверху отложено число ударов сердца, а снизу – число циклов дыхания в минуту. Линии на графике приведены после сглаживания (удаление части спектра с частотами, превышающими 0,006 Гц)

Расчёт коэффициента корреляции Пирсона r для всех 60 минут эксперимента показывает тесную взаимосвязь между ЧСС и ЧД как для крысы НИСАГ ($r = +0,986$; $r^2 = +0,971$), так и для крысы Вистар ($r = 0,913$; $r^2 = 0,834$), которая обуславливает от 83,4% до 97,1% наблюдаемой общей дисперсии для ЧСС и ЧД. Естественно, что оценка взаимной обусловленности ЧСС и ЧД зависит от методов её расчёта и сглаживания сырых данных. При этом необходимо учитывать,

что высокочастотная часть спектра частот связана со спецификой регуляции конкретной физиологической системы (в данном случае – сердечно-сосудистой или дыхательной), а низкочастотная – с системными механизмами, которые опосредуют регуляцию в обеих системах.

Итак, для волн длиной $1/0,006 \text{ Гц} \approx 167$ секунд при оценке взаимной обусловленности ЧСС и ЧД с помощью коэффициента корреляции Пирсона мы получили значение $r > +0,90$. Встает вопрос: достаточно ли одних этих данных для формулировки вывода о том, что во время эксперимента ЧСС и ЧД изменялись согласованно? Ответ на него в более общем виде (о согласованности двух измеряемых высоко коррелированных величин) можно получить в ходе анализа, состоящего из двух этапов [6].

Рис. 2. Графики X/Y для крыс линии НИСАГ (слева) и Вистар (справа), построенные по данным рис. 1. Сплошная линия – линия регрессии, пунктир – эллипс разброса (95-процентное покрытие области предсказанных значений). Чёрная точка – начало фазовой траектории; 50' и 60' – минуты эксперимента

На первом этапе строим графики X/Y (рис. 2), которые представляют собой траектории функциональных состояний организма (ФСО) крыс в фазовом пространстве/плоскости (ФП) ЧСС и ЧД в ходе эксперимента [7]. При этом области с более плотными облаками точек выявляют квазиаттракторы состояний, которые "притягивают" к себе траекторию ФСО крыс.

Из рис. 2 следует, что динамика ФСО на ФП у крысы НИСАГ более ригидна (эллипс разброса более узкий и длинный, $p < 0,05$), чем у крысы Вистар. При этом у обеих крыс точки траекторий не разбросаны по эллипсу, а группируются в цепочки, которые выражают последовательную динамику ФСО. Эти цепочки располагаются с различными углами наклона, что говорит о большой вариабельности значений коэффициента корреляции (от отрицательных до положительных).

С позиций статистики выход частей цепочек за пределы эллипса говорит о том, что такие данные ФСО крыс значительно отличаются ($p < 0,05$) от ФСО, которые находятся в пределах эллипса. Можно заметить, что у обеих крыс самые последние минуты эксперимента являются такими "статистическими выбросами", но у НИСАГ подобный выброс наблюдается уже после 50-й минуты.

Таким образом, по результатам применения методики Блэнда-Алтмана можно выдвинуть следующие предположения относительно первого шага:

- динамика ФСО крыс в ФП ЧСС и ЧД различна, что эффективно регистрируется с помощью проведенного инструментального мониторинга;
- в разные периоды эксперимента уровни взаимосвязи между ЧСС и ЧД у разных крыс имели различные типы и силу;
- между ЧСС и ЧД у крыс существует тесная корреляционная связь, но вопрос о согласованности их динамики нуждается в дальнейшем изучении (этап 2).

На втором этапе строим графики X_a/Y_a (рис. 3), однако, с учётом того, что ЧСС и ЧД отличаются по дисперсии ($p < 0,05$), для арифметических операций с ЧСС и ЧД одновременно требуется предварительная стандартизация этих переменных [6]. Стандартизованные значения ЧСС были получены следующим образом: $ЧСС_s = (ЧСС_t - ЧСС_m) / ЧСС_{sd}$, где $ЧСС_t$ – значения ЧСС в момент времени t (они использованы для построения рисунков 1 и 2), $ЧСС_m$ и $ЧСС_{sd}$ – среднее арифметическое и стандартное отклонение значений $ЧСС_t$. Аналогично были получены стандартизированные значения ЧД_s.

Рис. 3 (слева) Графики X_a/Y_a для крыс линии НИСАГ (слева) и Вистар (справа), построенные по данным; (справа) (обозначения те же). Горизонтальная ось – величина $(0.5 ЧД_s + 0.5 ЧСС_s)$, вертикальная ось – величина $(ЧД_s - ЧСС_s)$, где $ЧСС_s$ и $ЧД_s$ – стандартизированные значения ЧСС и ЧД в единицах стандартного отклонения SD каждой величины от её среднего значения.

Согласно рис. 3 между ЧСС и ЧД в ходе эксперимента проявляются признаки рассогласованности [5] (при этом если требуется получить вывод о согласованности по отдельным периодам времени, то следует разбить графики на участки и повторить методику для каждого из них):

- на обоих графиках (для крыс НИСАГ и Вистар) имеется ряд точек, выходящих за пределы эллипса;
- на графике для крысы НИСАГ угол наклона линии регрессии отличен от нуля ($r = -0,090$; $p = 0,002 < 0,05$), в результате чего эллипс визуально имеет вытянутую форму (на графике, построенном для крысы Вистар, угол наклона линии регрессии не отличается от 0 ($p = 0,578 > 0,05$) и эллипс имеет форму, которая близка к форме круга).

Таким образом, на основании применения методики Блэнда-Алтмана можно на основании рис. 3 выдвинуть следующие предположения:

– у данных крыс нет согласованности между ЧСС и ЧД за полный период времени эксперимента;

– для крысы НИСАГ в период эксперимента присутствовали неслучайные взаимные влияния между абсолютными значениями ЧСС и ЧД и величиной их рассогласования, а также присутствовало систематическое влияние сторонних факторов;

– для крысы Вистар за время эксперимента взаимные влияния между абсолютными значениями ЧСС и ЧД и величиной их рассогласования были случайными, и присутствовало систематическое влияние других факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всё изложенное выше можно обобщить следующим образом:

– экспериментальные результаты комплексного инструментального мониторинга ФСО крыс, подверженных внешним нагрузкам, математически обработанные методом Блэнда-Алтмана, позволяют эффективно изучать траектории ФСО крыс, принадлежащих линиям НИСАГ и Вистар, в ФП ЧСС и ЧД;

– у измеренных особей крыс линии НИСАГ и Вистар при почти линейной взаимосвязи ($r > +0,90$) между ЧСС и ЧД динамика данных показателей в ходе эксперимента имеет значимые признаки рассогласованности;

– можно предположить (это требует дальнейшего изучения), что у крыс линий НИСАГ (гипертензивные) и Вистар (нормотензивные) динамика ФСО при внешних нагрузках будет различной; а у крыс НИСАГ величина рассогласования ЧСС и ЧД может оказаться обусловленной абсолютными значениями ЧСС и ЧД.

Список используемых источников:

1. Вайнер Б.Г., Вергунов Е.Г., Баранов В.И. Синхронизм, выявленный при одновременном измерении сердечного ритма, динамики дыхания и поверхностной температуры тела у лабораторных крыс в состоянии сна // *Наука и образование: проблемы и перспективы развития*. Ч. 3. Тамбов: Консалтинговая компания Юком, 2014. С. 39-41.
2. Indic P., Salisbury E., Paydarfar D., Brown E., Barbieri R. Interaction between heart rate variability and respiration in preterm infants // *Comput. Cardiol.* 2008. Vol. 35. P. 57-60.
3. Вайнер Б.Г., Баранов В.И. Прецизионные количественные исследования динамики дыхания лабораторных животных // *Наука и образование: проблемы и перспективы развития*. Ч. 3. Тамбов: Консалтинговая компания Юком, 2014. С. 36-39.
4. Вайнер Б.Г. Новые способы исследования внешнего дыхания у животных и человека // *Наука и образование в XXI веке*. Ч. 12. Тамбов: Консалтинговая компания Юком, 2014. С. 35-38.
5. Bland J.M., Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement // *Lancet*. 1986. Vol. 1. P. 307-310.
6. Altman D.G. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall, 1991. 610 p.
7. Nikolaeva E., Vergunov E., Dobrin A. Special considerations relating to regulation of the heart rate in left-handed and right-handed children aged 7-8 // *CEUR workshop proceedings*. Torino, Italy, 2015. Vol. 1419. P. 521-525.

© 2015, Вайнер Б.Г., Вергунов Е.Г., Баранов В.И., Маркель А.Л., Сeryapina A.A., Кармакулова И.В. Комплексный инструментальный мониторинг динамики функционального состояния организма животного, подверженного внешним нагрузкам: изучение согласованности дыхания и сердечного ритма

© 2015, Vainer B.G., Vergunov E.G., Baranov V.I., Markel A.L., Seryapina A.A., Karmakulova I.V. Integrated measurement-based functional state examination of an animal organism subjected to external loads: respiration and heart-rate-dynamics conformity evaluation