

УДК 616.12-008.318-07:159.342:519.876.5

Поиск методов для количественной оценки индивидуальной устойчивости к эмоциональному стрессу в норме и при патологии на основе анализа variability сердечного ритма. Факторная модель

О. Ю. Майоров

Харьковская медицинская академия последипломного образования
Институт Медицинской информатики и Телемедицины, Харьков, Украина
ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМНУ», Харьков, Украина

Резюме

Введение. Для диагностирования устойчивости индивида к эмоциональному стрессу необходима количественная оценка не только состояния отдельных органов-мишеней (сердца, желудка и т. п.), но и систем, управляющих процессом адаптации организма в однотипных конфликтных ситуациях.

Цель работы. Создание факторной модели на основе показателей variability сердечного ритма (ВСР).

Объем и методы исследования. 129 практически здоровых испытуемых мужского пола, 15–18 лет. Для иллюстрации эффективности метода использовали пациентов с дислиппротеинемией (ДЛП) (53 пациента) — из группы высокого риска по развитию атеросклероза. Модели эмоционального напряжения: «стресса ожидания» и «непреодолимая конфликтная ситуация» на основе неуспешной операциональной деятельности.

Результаты. Представлена методика интеллектуальной идентификации R-зубцов с учетом артефактов в условиях свободного поведения. Предложена методика корректировки методом интерполяции записи RR-интервалов с нарушениями сердечного ритма для последующего корректного корреляционного и спектрального анализа. Проанализированы недостатки популярных вторичных ВСР индексов. Представлены помехоустойчивые вторичные индексы ВСР: «индекс тревоги» (ИТ) и «тип реакции тревоги» (ТРТ), обоснована их физиологическая интерпретация. Обоснована необходимость создания новых методов нелинейного анализа для оценки фрактальных компонентов ВСР — метод глобальной реконструкции динамической системы ВСР и применение локального индекса фрактальности для анализа коротких рядов RR-интервалов.

Заключение. Разработана факторная модель параметров ВСР и дана физиологическая интерпретация выделенных 3-х главных факторов. Проанализированы изменения величины выделенных факторов в состоянии спокойного бодрствования и в условиях моделирования эмоционального стресса у здоровых испытуемых и пациентов с дислиппротеинемиями (ДЛП). Показана эффективность предложенного метода.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, индивидуальная устойчивость, variability сердечного ритма, факторный анализ.

Клінінформат. і Телемед. 2017. Т.12. Вип.13. с.53–63. <https://doi.org/10.31071/kit2017.13.07>

1. Введение

Проблема индивидуальной устойчивости организма тесно связана с объективной оценкой степени напряжения гипоталамо-гипофизарно-адреноренальной (ГТАС) и симпатoadренальной (САС) систем в однотипных конфликтных ситуациях (одинаковая интенсивность и длительность воздействия во время пребывания в условиях одной и той же модели эмоционального стресса). Для диагностирования устойчивости или предрасположенности индивида необходима количественная оценка не только состояния отдельных органов-мишеней (сердца, желудка и т. п.), но и систем, управляющих процессом адаптации организма к эмоциональному стрессу [1–4]. Это позволяет объективно оценить величину «цены адаптации» у разных индивидов, чтобы приспособиться в одинаковых условиях [5, 6, 7].

Концепция В. В. Парина [8] о системе кровообращения, как индикаторе адаптационной деятельности утверждает, что состояние аппарата управления кровообращением является чувствительным показателем стрессовых состояний. Это один из ключевых компонентов комплекса взаимосвязанных адаптационных механизмов целого организма [9–16].

Состояние ГТАС и САС косвенно отражается на характере сердечного ритма за счет его связи с этими системами через нейрорефлекторные и нейрогуморальные механизмы [17]. При этом предполагается, что в последовательности кардиоинтервалов содержится информация не только о возбудимости синусового узла, электрической стабильности миокарда и проводящей системы. По ней можно судить о состоянии аппарата управления кровообращением, который отражает общие изменения процессов регуляции, обусловленные эмоциональным стрессом [13, 17].

Цель исследования: количественная оценка индивидуальной устойчивости к эмоциональному стрессу в норме и при патологии на основе анализа variability сердечного ритма. Создание факторной модели.

2. Объем и методы исследования

Факторная модель формировалась с использованием результатов обследования 129 практически здоровых испытуемых мужского пола, 15–18 лет. Обследовались контингенты пациентов с различной патологией:

с дислиппротеинемией (ДЛП), с диспластической кардиомиопатией (ДКП), с диабетической энцефалопатией, с девиантным поведением, с повышенной тревожностью, с депрессивным расстройством, с тревожно-фобическим расстройством и др.

Для иллюстрации эффективности метода использовали группу пациентов с дислиппротеинемией (ДЛП) (53 пациента) — из группы высокого риска по развитию атеросклероза. У всех пациентов этой группы изучался общий статус, функциональное состояние вегетативной нервной системы, гемодинамика, липидный спектр сыворотки крови, иммунологическая реактивность. Липидный спектр крови определялся ферментным методом на приборе «Согопа» фирмы «Technosol». Изучались показатели гуморального иммунитета (титр комплемента, IgA, IgM, IgJ, циркулирующие иммунные комплексы) и клеточного иммунитета (HJR, HTNK, реакция преципитации с липопротеидным антигеном). Иммунологическое исследование включало также изучение T- и B-звена иммунитета. Клинические и лабораторные исследования этой группы пациентов проводились под руководством профессора Г. Н. Костюриной в рамках комплексной темы.

Состояние эмоционального напряжения моделировалось двумя методами:

1. Создание искусственных конфликтных ситуаций, связанных с мотивированной деятельностью испытуемых в условиях преодоления трудностей по достижению социального значимого результата (по К. В. Судакову, О. К. Дашкевич [18]).

Использовался специальный прибор реакциометр, состоящий из пультов испытуемого и экспериментатора. Испытуемый получает инструкцию, которая запускает мотивированную целенаправленную деятельность, связанную с решением задач различной трудности, требующих быстроты двигательной реакции. Какая лампочка загорается на пульте испытуемого, зависит от экспериментатора, который может включить лампочку, означающую «успех» или «неуспех» и вызывает этим соответствующую эмоцию у испытуемого.

Если реакция испытуемого на предъявленный раздражитель короче «контрольного времени» активированной кнопки, то загорится зеленая лампочка положительного подкрепления — «успех». Красная лампочка означает «неуспех» — продолжительность времени реакции превысила «контрольное время». Возможность произвольного включения лампочки «успех» или «неуспех» позволяет экспериментатору предопределить характер положительного или отрицательного подкрепления. Для усиления мотивации вводится «социальная норма результативности». Испытуемому сообщается, что обследованные ранее люди, идентичные ему по возрасту и полу, успешно решают задачи с 1-го по 5-й тест, а с более трудными справляются лишь некоторые. Введение «социальной нормы результативности» актуализирует социальную значимость мотивации, а тем самым и интерес к исследованию. При инструктировании обследуемых достижение высоких скоростных показателей в работе на приборе связывается также с успешным прогнозом их лечения. Таким образом, достижение и превышение «социальной нормы» (задача T5) становится доминирующим мотивом экспериментальной деятельности испытуемых. Выполнить задание (дойти до T5) испытуемый не может, т. к. экспериментатор создает ситуацию «успеха» только на 1-ой и 2-ой кнопках. Таким образом, возникает непреодолимая конфликтная ситуация, приводящая к эмоциональному стрессу.

2. Моделирование состояния эмоционального напряжения в процессе ожидания венопункции (по Б. М. Федорову [12]).

Суть метода состоит в имитации проведения венопункции у испытуемого, когда в течение 20 минут необходимо ожидать прихода манипуляционной сестры, причем, шприц и лабора-

торные часы находятся у обследуемого перед глазами. По истечении 20 минут регистрируется ЭКГ.

Таким образом, данные методы позволяют создать «чистую» эмоциональную реакцию, без физического и интеллектуального напряжения, без развития утомления.

Регистрация ЭЭГ и ЭКГ проводилась 24-канальным электроэнцефалографом «DX systems» (Украина), (Сертификат №008/17/MD, действителен: до 20.06.2022, Украинское сертификационное Агентство® (UCA®), аккредитовано НААУ 10310 ISO/IEC 17065). Для анализа variability сердечного ритма использовался программный комплекс *Cardio-Tension-Test*® (Институт Ми&Т, Украина). Запись ЭКГ каждого события производилась в течение 2-х минут. Испытуемый находился в положении сидя. Регистрация ЭКГ производилась в покое и в условиях моделирования эмоционального напряжения.

Анализ проводился с помощью пакета Statgraphics®, достоверность различий оценивалась по непараметрическому критерию «U» Вилкоксона-Манна-Уитни.

3. Результаты

В настоящее время общепринятой является оценка уровня стресса по математико-статистическим показателям variability сердечного ритма (BCP) (статистические, корреляционные, спектральные). Однако, необходима осторожность в оценках. В различных медико-биологических исследованиях отсутствует единый подход к интерпретации стресса по этим показателям [9, 13, 19–22].

Продолжается дальнейшее развитие и совершенствование метода и разработка новых более надежных показателей. Совершенствование техники беспроводной передачи сигналов позволяет проводить качественную регистрацию ЭКГ. Однако, по-прежнему, сложность представляет автоматическое выделение кардиоинтервалов. Регистрация ЭКГ в условиях свободного поведения человека и животного может сопровождаться наличием артефактов, связанных со смещением электродов или движением обследуемого индивида, что значительно осложняет надежное выделение R-зубцов. Большинство имеющихся алгоритмов и программ предназначены для анализа безартефактных записей [9, 19, 20, 23, 24]. В то же самое время, выделение только одного «ложного» R-зубца (или пропуск реального R-зубца) может быть причиной нелинейного искажения результатов анализа в 10–80 раз [24].

В разработанной нами компьютерной системе *Cardio-Tension-Test*® (Институт Ми&Т, Украина) [11], которая используется в наших исследованиях, осуществляется не аппаратное, а программное выделение R-зубцов и RR интервалов. Были разработаны математические критерии и алгоритм интеллектуальной идентификации R-зубцов и RR интервалов по 4-м независимым критериям. Возможность надежного выделения R-зубцов с учетом артефактов записи необходима для надежной диагностики пациентов в состоянии покоя, но особенно важна для обследования новорожденных, детей раннего возраста, пациентов с психическими расстройствами, в условиях операторской деятельности (у диспетчеров, летчиков, водителей, спортсменов и т. п.), а также животных в условиях свободного поведения.

Существенно повышает надежность результатов анализа возможность рисования на экране компьютера ЭКГ-сигнала с отметкой зубцов, которые программой были опознаны как R-зубцы и критериев, по которым они были выделены, с последующей, если это необходимо, их ручной коррекцией (рис. 1) [25].

Другая существенная трудность состоит в анализе variability по отрезку кардиоциклов, в котором имеются те или иные нарушения сердечного ритма, что часто встречается

у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Проводить корреляционный и спектральный анализ такого отрезка кардиоинтервалов без предварительной обработки нельзя [26-29]. Нами разработан алгоритм интерполяции, который позволяет корректно исследовать не только стационарные ритмические процессы, но сердечный ритм с наличием аритмий и экстрасистол.

Предусмотрено автоматическое распознавание нарушения ритма и последующая интерполяция динамического ряда кардиоинтервалов без нарушения стационарности. В результате получаем ряд *RR интервалов*, пригодных для корреляционного и спектрального анализа.

В различных исследованиях широко используются вторичные показатели ВСП. Наиболее распространенными являются: индекс вегетативного равновесия ($ИВР = AM_0/\Delta X$), вегетативный показатель ритма ($ВПР = 1/M_0 \Delta X$), индекс напряжения ($ИН = AM_0/2\Delta Mo$; новая формула $Ин = AM_0/2M_0 * MxDMn$ (актуальная формула, Р. М. Баевский [24]), позволяющие судить о состоянии определенных звеньев аппарата управления сердечным ритмом [6, 24, 26].

С учетом особенностей компьютерного (математического) анализа нами были модифицированы некоторые вторичные показатели. Необходимость модификации этих вторичных показателей была обусловлена рядом причин. На вариационный размах (ΔX), входящий в предложенные ранее авторами индексы (ИВР, ВПР, ИН), значительно влияет отдельный кардиоинтервал. Один «ложный» R-зубец искажает индекс в 10–80 раз. В то же время среднеквадратическое отклонение (σ) динамического ряда кардиоинтервалов мало чувствительно к единичным, резко отличающимся величинам. Что же касается их физиологического смысла, то σ большей мере отражает состояние звеньев регуляции, а ΔX — нарушения сердечного ритма, обусловленные стрессорной ишемией.

Нами были разработаны помехоустойчивые, с точки зрения компьютерной обработки, вторичные показатели: «индекс тревоги» ($ИТ = f_m/\sigma$) и индекс, отражающий «тип реакции тревоги» ($ТРТ = f_m/\sigma R_m$); (где f_m — максимальная плотность распределения, R_m — значения кардиоинтервалов в диапазоне f_m). ИТ отражает взаимодействие центрального контура регуляции (f_m) с автономным и показывает соотношение нервных симпатических и парасимпатических влияний без учета гуморальных. Наряду с этим, ТРТ учитывает и гуморальный эффект. Сопоставление ИТ и ЧСС позволяет оценить адекватность (недостаточность или избыточность) централизации управления. Сочетанное использование ИТ и ТРТ дает возможность дифференцированно оценить состояние и степень напряжения различных звеньев регуляторных систем (О. Ю. Майоров [2, 16, 25]).

Продолжается поиск новых подходов для исследования внутренней организации динамического ряда кардиоинтервалов. Строго стационарный случайный процесс с эргодическими свойствами характеризуется повторяемостью его статистических характеристик на любых произвольно взятых отрезках, что упрощает анализ таких процессов. Ритм сердца таким не является. Вариабельность сердечного ритма отражает сложную картину разнообразных управляющих влияний на систему кровообращения с интерференцией периодических компонентов разной частоты и амплитуды с нелинейным характером взаимодействия разных уровней управления.

Многообразные влияния на ВСП, включая нейрогуморальные механизмы высших вегетативных центров, обуславливают нелинейный характер изменений сердечного ритма, для описания которых требуется использование специальных методов. Как известно, структура сердечного ритма включает не только колебательные компоненты в виде дыхательных и не дыхательных волн, но и неперiodические процессы (так

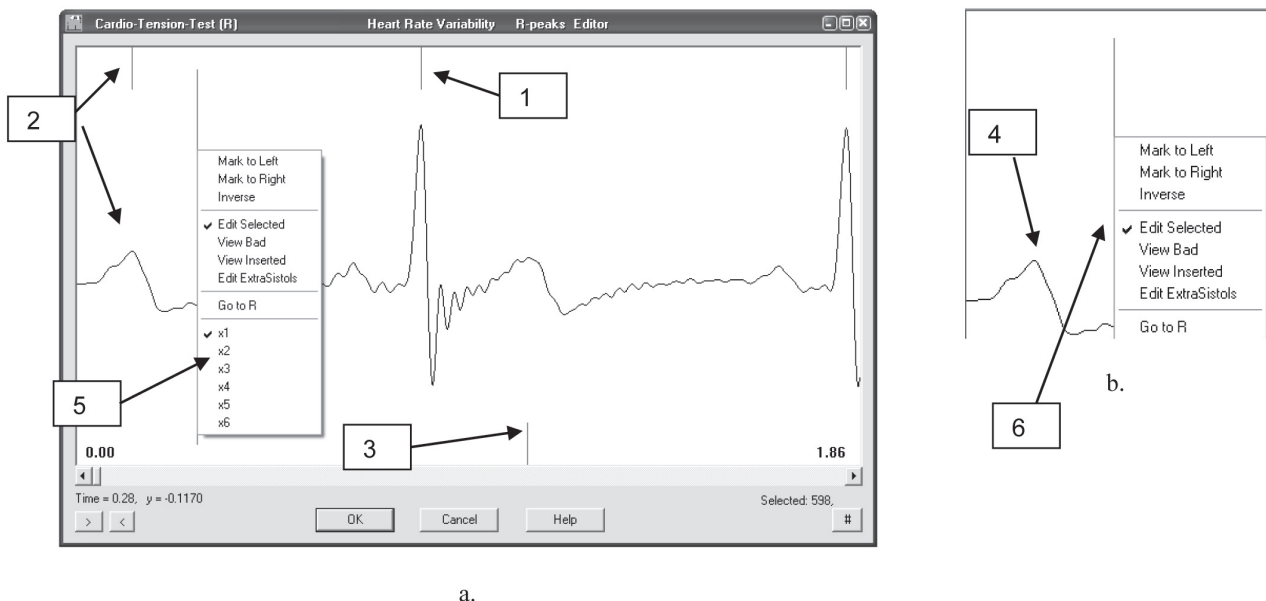


Рис. 1. Красная метка над R-зубцом (1) свидетельствует о том, что зубец опознан системой. В начале отрезка система распознала ложный R-зубец [Рис. 1а (2)]. Для удаления ложного R-зубца — необходимо поставить красную метку на красную метку и дважды щелкнуть левой клавишей мыши — ложная метка будет удалена [Рис. 1б (4)]. Внизу панели [Рис. 1а (3)] красная метка указывает на «подозрительный» зубец, который может быть R-зубцом, но система его не распознает как R-зубец. Если в результате коррекции аритмичного участка ЭКГ методом интерполяции были вставлены зубцы, то внизу панели появятся синие метки, указывающие на то, что эти зубцы были искусственно вставлены.

называемые фрактальные компоненты). Происхождение этих компонентов сердечного ритма связывают с многоуровневым и нелинейным характером процессов регуляции сердечного ритма и наличием переходных процессов [30, 31]. Для оценки фрактальных компонентов кардиоинтервалограммы нами был разработан ряд новых методов нелинейного анализа: метод глобальной реконструкции динамической системы variability сердечного ритма [32, 33], применение локального индекса фрактальности для анализа коротких рядов RR интервалов [39], локальный анализ variability сердечного ритма методами нелинейного анализа [34, 35]. Однако, эти методы в настоящее время представляют лишь исследовательский интерес и их практическое применение ограничено.

Большое количество первичных и вторичных показателей variability сердечного ритма затрудняет их оценку и физиологическую интерпретацию при исследовании конкретного индивида. Для этих целей наиболее подходит многомерный факторный анализ, который позволяет сжать информацию и свести большое число показателей к 2–3 факторам.

Следует отметить, что до сих пор в различных медико-биологических исследованиях отсутствует единый подход к интерпретации стресса по этим показателям (Р. М. Баевский с соавт. [9]). Недостаточно изучено, как изменяются эти показатели при развитии качественно нового устойчивого состояния мозга в результате формирования «церебро-висцерального синдрома эмоционального стресса» (по К. В. Судакову [1]). Отсутствуют также данные о связи этих показателей с устойчивостью индивидов к эмоциональным стрессам.

3.1. Факторная модель показателей variability сердечного ритма

Были отобраны математические показатели ВСР, которые наиболее адекватно отображают состояние всех звеньев регуляции сердечного ритма:

1. Статистические показатели и показатели вариационной пульсометрии:

- ЧСС (частота сердечных сокращений) — отражает интегральный (средний) уровень функционирования сердечно-сосудистой системы;

- Мо (мода) — характеризует наиболее вероятный уровень функционирования системы управления сердечным ритмом;
- АМо (амплитуда моды) — отражает активацию симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС);
- σ (среднеквадратическое отклонение) — характеризует суммарный эффект влияния на синусовый узел обоих отделов вегетативной нервной системы;
- ИТ (индекс тревоги) — вторичный показатель, отражающий соотношения между активностью симпатического и парасимпатического отделов ВНС без учета гуморальных влияний и соотношение центрального и автономного контуров регуляции (см. ранее).

2. Производные автокорреляционного анализа сердечного ритма:

- 1k — значение коэффициента автокорреляции после первого сдвига;
- М0 — скорость затухания автокорреляционной функции. Эти параметры отражают связь автономного контура с центральным, а 1k — степень доминирования центрального контура регуляции.

3. Производные спектрального анализа динамического ряда кардиоинтервалов:

- Рмв1 (мс²) — спектральная мощность медленных волн I-го порядка, характеризует уровень активации сосудодвигательного центра продолговатого мозга;
- Рмв2 (мс²) — спектральная мощность медленных волн II-го порядка, характеризует уровень активации межсистемного уровня (гипоталамического) центрального контура регуляции;
- Рдв (мс²) — спектральная мощность дыхательных волн в диапазоне высоких частот, отражает уровень активации автономного контура регуляции.

Проведена оценка некоторых показателей сердечного ритма, которые характеризуют состояние регуляторных систем практически здоровых подростков мужского пола в возрасте 15–18 лет в условиях спокойного бодрствования и в состоянии эмоционального напряжения, моделируемого по методикам Судакова К. В., Демкевича О. К. [18]; Федорова В. М. [12]. Средние значения математико-статистических показателей приведены в табл. 1.

Была исследована структура зависимости отобранных для получения факторной модели показателей ВСР. Наиболее сильная положительная корреляционная зависимость выявлена между спектральной мощностью волн I-го (Рмв1 (мс²))

Табл. 1. Некоторые показатели variability сердечного ритма здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования и в условиях моделирования эмоционального напряжения.

№ п/п	Переменная	Исходное состояние	«Реакиометр»	Ожидание венопункции
1	ЧСС	72,61 ± 1,62	73,65 ± 2,00	73,67 ± 2,88
2	Мо	0,84 ± 0,02	0,83 ± 0,02	0,82 ± 0,04
3	АМо	18,66 ± 1,02	18,72 ± 1,21	18,51 ± 3,34
4	ИТ	188,80 ± 24,66	205,27 ± 29,33	207,33 ± 86,94
5	1k	0,49 ± 0,04	0,58 ± 0,04	0,48 ± 0,07
6	М0.3	2,87 ± 0,57	5,37 ± 1,12	2,18 ± 0,38
7	М0	4,67 ± 1,09	8,97 ± 1,55	5,36 ± 1,57

где: ЧСС (уд/мин) — частота пульса; Мо (мс) — мода (диапазон значений наиболее часто встречающихся RR интервалов); АМо (н.е.) — амплитуда моды; ИТ (у.е.) — Индекс тревоги (индекс напряжения регуляторных систем); 1k (н.е.) — величина коэффициента корреляции после первого сдвига; М0.3 — число сдвигов автокорр. до значений коэфф. корреляции < 0.3; М0 — число сдвигов автокорр. функции до значения коэфф. корреляции < 0.

и II-го порядка (R_{mv2} ($mc2$)) ($\kappa=0,79$); скоростью затухания корреляционной функции ($M0$) и спектральной мощностью волн II-го и I-го порядка ($\kappa=0,68$ и $\kappa=0,61$ соответственно).

Установлена тесная прямая зависимость между величиной спектральной мощности волн I-го и II-го порядка ($\kappa=0,79$) и их обратная зависимость с мощностью дыхательных волн (R_{dv}) ($\kappa=-0,66$ и $\kappa=-0,49$ соответственно).

В состоянии эмоционального напряжения происходит изменение структуры зависимости исследуемых параметров ВСП. Медленное затухание корреляционной функции, характерное при эмоциональном напряжении ($M0$) сопровождается повышением спектральной мощности волн II-го ($\kappa=0,68$) и I-го ($\kappa=0,61$) порядка и снижением мощности дыхательных волн ($\kappa=-0,44$). Повышение частоты пульса сопровождается уменьшением спектральной мощности дыхательных волн ($\kappa=-0,42$).

Увеличение степени доминирования центрального контура регуляции ($1k$) сопровождается повышением частоты пульса ($\kappa=0,44$), снижением скорости затухания корреляционной функции ($M0$, $\kappa=0,42$), повышением уровня активации сосудодвигательного центра продолговатого мозга (R_{mv1} , $\kappa=0,68$), повышением активации гипоталамического уровня (R_{mv2} , $\kappa=0,52$). Увеличение индекса тревоги часто сопровождается повышением частоты пульса ($\kappa=0,47$).

Корреляционная матрица используется в качестве исходной информации для определения факторов (табл. 2). Выделенные факторы представляют сжатое описание структуры зависимости исходных переменных, несущее значительную часть информации, содержащейся в самих переменных.

Первые 4 фактора позволяют получить достаточно хорошее представление об этих переменных. Для выделения информации, содержащейся в этих факторах, выбираются переменные, имеющие достаточно большие коэффициенты корреляции с факторами (принят порог, равный 0,4 по рекомендации Uberla K. [37]. Порядок, в котором переменные вносят наибольший вклад в выделенные факторы, отражает их информативность для количественной оценки состояния

аппарата регуляции кровообращения, характеристики напряжения систем регуляции.

Основной задачей факторно-аналитического подхода, кроме сжатия информации, является физиологическая смысловая интерпретация данных. Иными словами, выявление скрытых за переменными и непосредственно не измеряемых явлений.

Результаты факторного анализа представлены в табл. 2 и на рис. 2.

С первым фактором ($F1$) сильно коррелирует скорость затухания корреляционной функции, отражаемая величиной $M0$ ($\kappa=0,88$). Увеличение $M0$ указывает на снижение скорости затухания корреляционной функции, что указывает на более сильную связь между центральным контуром управления и автономным контуром регуляции [9].

Вторая по информативности переменная, вносящая существенный вклад в $F1$ – спектральная мощность медленных волн II порядка R_{mv2} ($\kappa=0,86$), характеризующая активность межсистемного гипоталамического уровня центрального контура управления. Под этим подразумевается роль гипоталамуса в интеграции вегетативных, рефлекторных и гормональных влияний и их координация с сердечно-сосудистой системой через ядра модуляторного сердечно-сосудистого центра. Последний в свою очередь обеспечивает регуляцию артериального давления, минутного и сосудистого сопротивления. Этот уровень связан с межсистемным гомеостатическим механизмом регулирования взаимодействия различных физиологических систем внутри организма.

Третья переменная, вносящая существенный вклад в $F1$ – спектральная мощность медленных волн I-го порядка R_{mv1} ($\kappa=0,74$), отражающая активацию внутрисистемного уровня (уровень V) центрального контура управления сердечным ритмом. Этот уровень образуют нервные структуры, участвующие в автономной регуляции и получившие в физиологии кровообращения название модуляторного сердечно-сосудистого центра [38]. Последний состоит из нескольких центров – вазомоторного, кардиостимуляторного и кардиоингибирующего. Величина медленных волн I-го и II-го порядка отражает

Табл. 2. Факторная модель показателей variability сердечного ритма.

№ п/п	Переменная	Нагрузки для факторов			
		1	2	3	4
1	Частота сердечных сокращений (ЧСС)	-0,14	0,47 (4)	0,67 (2)	-0,18
2	Индекс тревоги (ИТ)	0,13	0,09	0,93 (1)	0,05
3	Степень доминирования центрального контура регуляции (1K)	0,36	0,82 (2)	0,22	-0,19
4	Скорость затухания автокорреляционной функции ($M0$)	0,88 (1)	0,09	0,10	-0,06
5	Спектральная мощность медленных волн I-го порядка (R_{mv1})	0,74 (3)	0,52 (3)	0,07	0,08
6	Спектральная мощность медленных волн II-го порядка (R_{mv2})	0,86 (2)	0,32	-0,10	0,09
7	Спектральная мощность дыхательных волн (R_{dv})	-0,33	-0,85 (1)	-0,20	-0,01
8	Частота дыхания	0,03	-0,08	-0,04	0,98 (1)

активность подкорковых нервных центров и функциональные взаимоотношения между этими центрами.

На основании этих данных первый фактор можно интерпретировать как отражающий выраженность интеграции рефлекторных, вегетативных и гуморальных (гомеостатических) механизмов с сердечно-сосудистыми центрами и активность этих центров.

Увеличение собственных значений F1 указывает на усиление интегративной роли гипоталамуса, высокий уровень связи центрального уровня управления и автономного контура регуляции, увеличение активации подкорковых нервных сердечно-сосудистых центров, возможно, указывает на преобладание активности кардиостимуляторного центра.

Напротив, снижение собственных значений F1 указывает на ослабление активности кардиостимуляторного и вазомоторного центров, уменьшение влияний высших уровней управления. Подтверждением такой интерпретации может служить и вклад в F1 переменной 1k (значение коэффициента автокорреляции после первого сдвига) ($k = 0,36$), отражающий связь центрального контура с автономным. И, хотя коэффициент корреляции ниже принятого в наших исследованиях порога равного 0,4, такая тенденция явно выражена.

Второй фактор (F2) образуют, в основном, четыре переменные. Наибольший вклад вносит спектральная мощность дыхательных волн (Рдв) ($k = -0,85$), отражающая уровень активации автономного контура регуляции (уровень саморегуляции).

Вторая по значимости переменная, вносящая существенный вклад в F2 (но в обратной зависимости) 1k ($k = 0,82$), отражающая связь центрального контура с автономным.

Третья переменная, образующая F2 – спектральная мощность медленных волн I-го порядка ($k = 0,52$), отражающая активацию внутрисистемного уровня В (подробнее см. физиологическую интерпретацию F1).

Четвертая переменная, образующая F2 – частота сердечных сокращений ($k = 0,47$), характеризует уровень функционирования сердечно-сосудистой системы, отражает суммарный эффект регуляторных влияний, поступающих к сердцу – центральному звену автономного контура регуляции. Отклонение этого параметра от индивидуальной нормы

свидетельствует об увеличении нагрузки на сердечно-сосудистую систему.

Тогда второй фактор (F2) можно интерпретировать как отражающий степень автономности регуляции. Чем меньше собственное значение фактора, тем «независимее» функционирование автономного контура, ниже активность кардиостимуляторного и вазомоторного центров, меньше контроль со стороны высших уровней регуляции, ниже активность модуляторного центра и напряжение функционирования сердечно-сосудистой системы.

Третий фактор (F3) образуется двумя переменными. Наибольший вклад в F3 вносит величина индекса тревоги (ИТ) ($k = 0,93$), отражающего в «чистом» виде соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также соотношение центрального контура управления с автономным без учета гуморальных влияний. Увеличение индекса тревоги может быть обусловлено усилением симпатических влияний (f_m) с одновременным уменьшением парасимпатических (σ), или только из-за уменьшения «разброса» (σ) длительности кардиоинтервалов, т. е. за счет уменьшения дыхательных колебаний тонаса блуждающих нервов.

Тогда сочетание в F3 переменных ИТ и ЧСС отражает наряду с вышеизложенными соотношениями также и соответствие между ведущим уровнем функционирования синусового узла (за счет влияний, передаваемых по гуморальному каналу) и активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Иными словами, F3 отражает степень централизации управления сердечным ритмом, позволяет оценить ее адекватность – избыточность или недостаточность. При одинаковом ИТ в случае тахикардии (т. е. более высокого уровня функционирования гуморального канала) индивидуальные значения F3 будут больше, при низком уровне (брадикардии) – меньше.

Таким образом, F3 можно интерпретировать как фактор централизации управления сердечным ритмом, или фактор напряжения (эмоционального). Чем больше индивидуальное значение F3, тем выше напряжение.

Четвертый фактор (F4) является характерным, т. к. существенный вклад в него вносит только одна переменная –



Рис. 2. Факторная модель показателей variability сердечного ритма.

частота дыхания ($\kappa = 0,98$). Поэтому его значение для оценки аппарата регуляции кровообращения и напряжения систем регуляции невелико.

3.2. Состояние аппарата регуляции кровообращения и напряжения систем регуляции у пациентов с дислиппротеинемиями

При сравнении испытуемых этой группы со здоровыми испытуемыми на основании анализа собственных значений первого фактора (F1) (см. табл. 3), который нами интерпретируется, как отражающий выраженность интеграции вегетативных и гуморальных (гомеостатических) механизмов с сердечно-сосудистыми центрами и активность этих центров, можно сделать следующее заключение.

В состоянии спокойного бодрствования средние собственные значения F1 у пациентов с ДЛП на 7% больше, чем у здоровых. Это указывает, что уже в покое у этих пациентов сильнее выражена интеграция рефлекторных, вегетативных и гуморальных факторов с сердечно-сосудистыми центрами и несколько повышена активность этих центров.

При стрессе «ожидания венопункции» в группе пациентов с ДЛП характерно увеличение F1 по сравнению с исходным на 17,5%, в то время как у здоровых испытуемых этот фактор увеличивается на 72,1%.

Таким образом, у пациентов с ДЛП в условиях эмоционального стресса выявляется недостаточная интегративная роль гипоталамуса, недостаточный уровень централизации управления, слабая активация подкорковых нервных сердечно-сосудистых центров, недостаточная активность кардиостимуляторного и вазомоторного центров.

У этой группы пациентов выявлена извращенная реакция и в условиях конфликта мотиваций на фоне напряженной операциональной деятельности, моделируемой с помощью реакциометра. В то время как для группы здоровых в этих условиях характерно увеличение собственных значений F1 на 97,7%, у пациентов с ДЛП напряженная операциональная деятельность сопровождается снижением собственных значений F1 на 27,5%, что свидетельствует о дезинтеграции деятельности гипоталамуса, неадекватной реакции механизма, описываемого F1 в этой ситуации. Следует подчеркнуть, что именно этот вид нагрузки (реакциометр) наиболее ярко и адекватно выявляет «срыв» систем регуляции у этого контингента пациентов.

Анализ собственных значений F2, связанный с другими механизмами и интерпретируемый в рамках нашей модели как фактор, отражающий централизацию управления и нагрузку на сердечно-сосудистую систему, позволяет сделать следующее заключение. В состоянии покоя собственные значения F2 у пациентов с ДЛП на 17,2% больше, чем у здоро-

вых. Это указывает на более зависимое функционирование автономного контура в покое, более высокую активность кардиостимуляторного и вазомоторного центров, большую нагрузку в покое на сердечно-сосудистую систему. В условиях моделирования «стресса ожидания» в этой группе пациентов происходит увеличение второго фактора (F2) только на 17,5% (для сравнения у здоровых на 88,4%). Это указывает на неадекватную слабую активацию подкорковых ядер, кардиостимуляторного и вазомоторного, образующих модуляторный сердечно-сосудистый центр.

Моделирование конфликта мотиваций вызывает у здоровых испытуемых увеличение второго фактора на 303,6%. У подростков с дислиппротеинемиями – только на 4,3%. Из этого следует, что у пациентов с ДЛП в условиях конфликта мотивационных возбуждений и активной операциональной деятельности характерны неадекватный ситуации уровень централизации управления, недостаточность кардиостимуляторного и вазомоторного центров. Это можно рассматривать как предрасположенность к развитию нейрососудистых кризов и сосудистых катастроф.

Сравнение испытуемых по третьему фактору F3, интерпретируемому нами как фактор адекватности централизации управления сердечным ритмом и преобладания одного из отделов вегетативной нервной системы в условиях эмоционального напряжения, позволяет сделать некоторые заключения. При сравнении средних значений видно, что в покое значения F3 у пациентов с дислиппротеинемией на 35,5% выше, чем у здоровых. Из этих данных следует, что в покое у пациентов с ДЛП неадекватно высокий уровень централизации управления и преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы.

При «стрессе ожидания» в группе здоровых этот фактор уменьшается на 40%, в то же время у пациентов с ДЛП – средние значения этого фактора уменьшаются на 35,4%. При моделировании конфликта мотивационных возбуждений средние значения этого фактора у пациентов с ДЛП уменьшаются на 6,4%, а у здоровых – на 15%. Третий фактор в большей степени проявляет себя при нагрузке в виде «стресса ожидания».

В заключение можно констатировать, что оценка параметров ВСР с помощью разработанной факторной модели позволила выявить у пациентов с ДЛП неадекватное реагирование систем регуляции кровообращения в условиях эмоционального стресса, вплоть до извращенных реакций, что может быть крайне неблагоприятно в прогностическом отношении для развития сосудистых катастроф. В диагностическом плане наибольшее значение имеют первый (F1) и второй (F2) факторы. Значения третьего фактора (F3) мало различаются у пациентов с ДЛП и здоровых в условиях эмоционального стресса.

Заключение

Разработанная факторная модель показателей вариабельности сердечного ритма является эффективным аналитическим

Табл. 3. Собственные значения выделенных факторов (после варимакс вращения) показателей ВСР группы практически здоровых испытуемых и пациентов с дислиппротеинемиями (ДЛП) в состоянии спокойного бодрствования и в условиях моделирования эмоционального напряжения.

Группа испытуемых	Фон			Реакциометр			«Стресс ожидания»		
	F1	F2	F3	F1	F2	F3	F1	F2	F3
Здоровые	-0,43	-0,29	-0,20	-0,01	-0,04	-0,17	-0,12	0,05	-0,28
Пациенты с ДЛП	-0,40	-0,24	-0,31	-0,51	-0,25	-0,33	-0,33	0,21	-0,42

методом для количественной оценки состояния систем управления и регуляции организма. Такой подход дает возможность ранжировать (количественно оценивать и сравнивать между собой) исследуемых по уровню напряжения систем регуляции, «устойчивости регуляции», количественно оценить состояние интегративной функции гипоталамуса. Имеется возможность создания факторных моделей для разных возрастных групп и контингентов пациентов.

Исследования проводились с соблюдением национальных норм биоэтики и положений Хельсинкской декларации (в редакции 2013 г.). Автор статьи О. Ю. Майоров подтверждает, что у него нет конфликта интересов.

Литература

1. Судаков К. В., Умрюхин П. Е. Системные основы эмоционального стресса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 112 с.
2. Майоров О. Ю. Нейродинамическая структура системных механизмов устойчивости к эмоциональному стрессу. Автореф. дис. доктора мед. наук. Москва, 1988. 45 с.
3. Медведев В. И. Устойчивость физических функций человека при действии экстремальных факторов. Л., Наука, 1982. 104 с.
4. Юматов Е. А. Центральные нейрхимические механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1986. 44 с.
5. The Handbook of Stress: Neuropsychological Effects on the Brain. Ed by C. D. Conrad, Blackwell Publishing Ltd., 2011. 693 p.
6. Баевский Р. М. К проблеме оценки степени напряжения регуляторных систем организма. *Адаптация и проблемы общей патологии*. Новосибирск, 1974. т. 1, сс. 44–48.
7. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М., Медицина, 1997. 265 с.
8. Парин В. В. Космическая кардиология и ее клинические аспекты. *Кардиология*, 1967. т. 7, сс. 13–18.
9. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., Наука, 1984. 220 с.
10. Меерсон Ф. З., Халфян Э. Ш., Лямина Н. П. Влияние стрессорной и физической нагрузок на ритмическую деятельность сердца и состояние адренергической регуляции у больных НЦД. *Кардиология*, 1990. т. 5, сс. 55–59.
11. Mayorov O. Yu., Baevsky R. M. Application Of Space Technologies For Valuation Of A Stress Level. *Medical Informatics Europe'99*, P. Kokol et al. (Eds.). IOS Press. 1999. pp. 352–356.
12. Федоров Б. М. Стресс и система кровообращения. М., Медицина, 1991. 319 с.
13. Федоров Б. М. Стресс и система кровообращения. М., Медицина, 1991. 319 с.
14. Баевский Р. М. Анализ variability сердечного ритма: история и философия, теория и практика. *Ж. Клинической информ. и Телемед.*, 2004. т. 1, вып. 1, сс. 54–64.
15. Клецкин С. З. Проблемы контроля и оценки операционного стресса (на основе анализа ритма сердца с помощью ЭВМ). Автореф. дис., д-ра мед. наук. М., 1981. 56 с.
16. Майоров О. Ю. Изменение показателей вариационной пульсометрии в условиях экспериментального эмоционального стресса. *Физиология и патофизиология сердца и коронарного кровообращения: Тез. докл. 11 Всесоюз. симпозиума*. Киев, 1987. сс. 95–97.
17. Майоров О. Ю. Некоторые методические и методологические подходы к математическому анализу сердечного ритма в условиях эмоционально-напряженной деятельности и эмоционального стресса. *Материалы Пленума проблемной комиссии АМН СССР «Механизмы системной организации физиологических функций»*, Курск, 1990, сс. 81–88.
18. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М., 1979. 298 с.
19. Дашкевич О. В. Эмоциональная регуляция деятельности в экстремальных условиях. Автореф. дис. д-ра наук. М., 1985. 45 с.
20. Миронова Т. В., Миронов В. А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца (Введение в ритмокардиографию и атлас ритмокардиограмм). Челябинск, 1998, 162 с.
21. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. Иваново, 2000, 200 с.
22. Нидеккер И. Г., Фёдоров В. М. Проблема математического анализа сердечного ритма. *Физиология человека*, 1993; т. 19, № 3, сс. 80–87.
23. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*, 1996. vol. 93, pp. 1043–1065.
24. Жемайтите Д. И., Каукенас Р., Кусас В. Система автоматизированного анализа ритмограм. *Анализ сердечного ритма*. Вильнюс, 1982. сс. 5–22.
25. Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. *Вестник аритмологии*, 2002. № 24, с. 53.
26. Майоров О. Ю. Модификация некоторых математико-статистических показателей сердечного ритма для компьютерной обработки ЭКГ при исследовании регуляторных систем. *Материалы Всесоюзного симп. «Проблемы и методы исследования в возрастной физиологии»*, Баку, 1987. сс. 59–60.
27. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. *Ультразвуковая функциональная диагностика*, 2001. т. 3, сс. 108–127.
28. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basic studies. In: *Heart rate variability*. Eds. M. Malik. A. J. Camm. Armonk-New York. Futura Publishing Company Inc. 1995. pp. 147–163.
29. Cohen H., Matar M. A., Kaplan Z., Kotler M. Power spectral analysis of heart rate variability in psychiatry. *Psychother-Psychosom.*, 1999. vol. 68, no. 2, pp. 59–66.
30. Wawryk A. M., Bates D. J., Couper J. J. Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Children and Adolescents With IDDM. *Diabetes Care*, 1997. vol. 20, no. 9, pp. 1416–1421.
31. Goldberger A. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Persp. Biol. Med.*, 1997. vol. 40, pp. 543–561.
32. Флейшман А. Н. Вариабельность сердечного ритма и медленные колебания нейродинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск, Из-во СО РАН, 2009. 194 с.
33. Майоров О. Ю., Фенченко В. Н. Глобальная реконструкция динамической системы variability сердечного ритма. *Международ. симпозиум по variability сердечного ритма*. Ижевск, 2008. с. 35.
34. Майоров О. Ю., Фенченко В. Н. Повышение надежности исследований биоэлектрической активности (ЭЭГ, ЭКГ и variability сердечного ритма) методами нелинейного анализа. *Ж. Клинической информ. и Телемед.*, 2009. т. 5, вып. 6, сс. 10–17.
35. Майоров О. Ю., Фенченко В. Н. Применение локального индекса фрактальности для анализа коротких рядов RR интервалов при исследовании variability сердечного ритма. *Ж. Клинической информ. и Телемед.*, 2010. т. 6, вып. 7. сс. 6–17.
36. Майоров О. Ю., Фенченко В. Н. Локальный анализ variability сердечного ритма методами нелинейного анализа. *Труды Института кибернетики НАН Украины*, 2011. сс. 3–11.
37. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. The local index of fractality in the analysis of short RR interval series in the assessment of heart rate variability. *The 5th Chaotic Modeling&Simulation International Conference CHAOS-2012*. Athens, Greece. 2012. pp. 99–100.
38. Иберла К. Факторный анализ. М., Статистика, 1980. 398 с.
39. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М., Медицина, 1976. 466 с.
40. Майоров О. Ю., Фенченко В. Н. Метод анализа variability сердечного ритма с помощью локального индекса фрактальности. В сб: *Математическая кардиология. Теория, клинические результаты, рекомендации, перспективы*. *Материалы Симпозиума IY Кардиологического Конгресса, С-И*, 2015. Из-во Принт Про, 2015. сс. 99–112.

Пошук методів для кількісної оцінки індивідуальної стійкості до емоційного стресу в нормі і при патології на основі аналізу варіабельності серцевого ритму.

Факторна модель

О. Ю. Майоров

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна
Інститут Медичної інформатики і Телемедицини, Харків, Україна
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМНУ», Харків, Україна

Резюме

Вступ. Для діагностування стійкості індивіда до емоційного стресу необхідна кількісна оцінка не тільки стану окремих органів-мішеней (серця, шлунка і т. п.), але і систем, які керують процесом адаптації організму в однотипних конфліктних ситуаціях.

Мета роботи. Створення факторної моделі на основі показників варіабельності серцевого ритму (ВСР).

Обсяг і методи дослідження. 129 практично здорових обстежених чоловічої статі, 15–18 років. Для ілюстрації ефективності методу використовували пацієнтів з дісліпопротеїнемією (ДЛП) (53 пацієнти) — з групи високого ризику з розвитку атеросклерозу. Моделі емоційного напруження: «стрес очікування» і «непереборна конфліктна ситуація» на основі неуспішної операціональної діяльності.

Результати. Представлена методика інтелектуальної ідентифікації R-зубців з урахуванням артефактів в умовах вільної поведінки. Запропоновано методику коригування методом інтерполяції записів RR-інтервалів з порушеннями серцевого ритму для подальшого коректного кореляційного і спектрального аналізу. Проаналізовано недоліки популярних вторинних ВСР індексів. Представлені перешкодостійкі вторинні індекси ВСР: «індекс тривоги» (ІТ) і «тип реакції тривоги» (ТРТ), обґрунтована їх фізіологічна інтерпретація. Обґрунтовано необхідність створення нових методик нелінійного аналізу для оцінки фрактальних компонентів ВСР — метод глобальної реконструкції динамічної системи ВСР і застосування локального індексу фрактальності для аналізу коротких рядів RR інтервалів.

Висновок. Розроблено факторну модель параметрів ВСР і дана фізіологічна інтерпретація виділених 3-х головних чинників. Проаналізовано зміни величини виділених факторів в стані спокійного неспання і в умовах моделювання емоційного стресу у здорових випробовуваних і пацієнтів з дісліпопротеїнемією (ДЛП). Показана ефективність запропонованого методу.

Ключові слова: емоційний стрес; індивідуальна стійкість; варіабельність серцевого ритму, факторний аналіз.

Searching for methods for quantitative assessment of individual resistance to emotional stress in the norm and in pathology based on the analysis of heart rate variability. Factor model

O. Yu. Mayorov

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Institute of Medical Informatics and Telemedicine, LTD, Kharkiv, Ukraine

Research Institute for Children and Adolescents Health Protection of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

Abstract

Introduction. To diagnose the individual's resistance to emotional stress, quantitative assessment of not only the state of individual target-organs (heart, stomach, etc.) is necessary, but also systems that control the process of adaptation of the organism in the same conflict situations.

Objective of the study. Creation of a factor model based on heart rate variability (HRV).

Materials and methods. 129 practically healthy test subjects, male, 15-18 years old. To illustrate the effectiveness of the method, patients with dyslipoproteinemia (DLP) (53 patients) were used from a group of high risk for the development of atherosclerosis. Models of emotional stress: «anticipation stress» and «insuperable conflict situation» on the basis of unsuccessful operational activities.

Results. The technique of intellectual identification of R-peaks taking into account artifacts in conditions of free behavior is presented. The technique of interpolation correction of recording of RR intervals with cardiac rhythm disturbances for subsequent correct correlation and spectral analysis is proposed. The shortcomings of the popular secondary HRV indices are analyzed. Noise-resistant secondary indices of HRV are presented: «anxiety index» (AI) and «type of anxiety reaction» (TARI), their physiological interpretation is substantiated. The necessity of creating new methods of nonlinear analysis for estimating fractal components of HRV is proved. It is a method of global reconstruction of dynamic HRV system and application of the local index of fractality in the analysis of short RR interval series in the assessment of heart rate variability.

Conclusion. A factor model of HRV parameters was developed and a physiological interpretation of the identified three main factors was given. Changes in the magnitude of isolated factors in a state of calm wakefulness and under conditions of modeling emotional stress in healthy subjects and patients with dyslipoproteinemia (DLP) were analyzed. The effectiveness of the proposed method is shown.

Key words: Emotional stress; Individual resistance; Heart rate variability (HRV); Factor analysis.

©2017 Institute Medical Informatics and Telemedicine Ltd, ©2017 Ukrainian Association of Computer Medicine, ©2017 Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education. Published by Institute of Medical Informatics and Telemedicine Ltd. All rights reserved.

ISSN 1812-7231 *Klin.inform.telemed.* Volume 12, Issue 13, 2017, Pages 53–63

http://kit-journal.com.ua/en/index_en.html

References (39)

Reference

1. Sudakov K. V., Umrjuhin P. E. *Sistemnye osnovy emocional'nogo stressa*. [Systemic foundations of emotional stress]. M.: GEO-TAR-Media Publ., 2010. 112p. (In Russ.).
2. Mayorov O. Yu. *Nejrodinamicheskaja struktura sistemnyh mehanizmov ustojchivosti k emocional'nomu stressu* [Neurodynamic structure of systemic mechanisms of resistance to emotional stress]. *Avtoref. dis. doktora med. nauk* [Author's abstract. diss. Dr. med. sciences]. Moskva, 1988. 45 p. (In Russ.).
3. Medvedev V. I. *Ustojchivost' fizicheskikh funkcij cheloveka pri dejstvii ekstremal'nyh faktorov* [Stability of the physical functions of man in the action of extraneous factors]. L., Nauka Publ., 1982. 104 p. (In Russ.).
4. Jumatov E. A. *Central'nye nejrohimicheskie mehanizmy ustojchivosti k emocional'nomu stressu* [Central neurochemical mechanisms of resistance to emotional stress]. *Avtoref. diss. d-ra med. nauk* [Author's abstract. diss. Dr. med. sciences]. M., 1986. 44 p. (In Russ.).
5. *The Handbook of Stress: Neuropsychological Effects on the Brain*. Ed by C. D. Conrad, Blackwell Publishing Ltd., 2011. 693 p.
6. Bayevsky R. M. *K problem ocenki stepeni napryazhenija reguljatornyh sistem organizma* [To the problem of estimating the degree of tension of the body's regulatory systems]. *Adaptacija i problem obshhej patologii* [Adaptation and problems of general pathology]. Novosibirsk, 1974. vol. 1, pp. 44–48. (In Russ.).
7. Baevsky R. M., Berseneva A. P. *Ocenka adaptacionnyh vozmozhnostej organizma i risk razvitija zabojevanij* [Evaluation of the adaptive capabilities of the organism and the risk of developing diseases]. M., Medicina Publ., 1997. 265 p. (In Russ.).
8. Parin V. V. *Cosmic Cardiology and its Clinical Aspects*. *Kardiologija* [Cardiology], 1967. vol. 7, pp. 13–18. (In Russ.).
9. Baevsky R. M., Kirillov O. I., Kletschin S. Z. *Matematicheskij analiz izmenenij serdechnogo ritma pri stresse* [Mathematical analysis of cardiac rhythm changes under stress]. M., Nauka Publ., 1984. 220 p. (In Russ.).
10. Meerson F. Z., Khalfyan E. Sh., Lyamina N. P. *Vlijanie stpessomoj i fizicheskij nagruzok na ritmicheskiju dejatel'nost' serdca i sostojanie adpenergicheskij reguljacii u bol'nyh NCD* [Influence of stratospheric and physical loads on the rhythmic activity of the patient and the state of adrenal regulation in patients with NDC]. *Kardiologija* [Cardiology], 1990. vol. 5, pp. 55–59. (In Russ.).

11. Mayorov O. Yu., Baevsky R. M. Application Of Space Technologies For Valuation Of A Stress Level. *Medical Informatics Europe '99*, P. Kokol et al. (Eds.). IOS Press, 1999. pp. 352–356.
12. Fedorov B. M. *Stress i sistema krovoobrashhenija* [Stress and the system of caving]. M., Medicina Publ, 1991. 319 p. (In Russ.).
13. Bayevsky R. M. Analysis of heart rate variability: history and philosophy, theory and practice. *Zh. Klin. inform. i Telemed.* [J. Klin. inform. and Telemed], 2004. vol. 1, iss. 1, pp. 54–44. (In Russ.).
14. Kletskin S. 3. *Problemy kontrolja I ocenki operacionnogo stressa (na osnove analiza ritma serdca s pomoshh'ju EVM)* [Problems of control and evaluation of operational stress (based on analysis of the rhythm of the heart with the help of a computer)]. *Avtoref. dis., d-ra med. nauk* [Author's abstract. dis. Dr. med. sciences]. M., 1981. 56 p. (In Russ.).
15. Mayorov O. Yu. Changes in the indices of variation pulsometry under experimental emotional stress conditions. *Physiology and pathophysiology of the heart and coronary circulation: Abstracts 11 All-Union. Symposium.* Kiev, 1987. pp. 95–97. (In Russ.).
16. Mayorov O. Yu. Some methods and methodological approaches to the mathematical analysis of the heart rhythm in conditions of emotionally intense activity and emotional stress. *Materials of the Plenum of the Problem Commission of the Acad. of Med. Sci. of the USSR «Mechanisms of the systemic organization of physiological functions»*, Kursk, 1990. pp. 81–88. (In Russ.).
17. Baevsky R. M. *Prognozirovanie sostojanij na grani normy I patologii* [Prediction of states on the verge of norm and pathology]. M., 1979. 298 p. (In Russ.).
18. Dashkevich O. V. *Emocional'naja reguljacija dejatel'nosti v ekstremal'nyh uslovijah* [Emotional regulation of activities in extreme conditions]. *Avtoref. dis.... d-ra nauk* [Author's abstract. diss. Dr. med. sciences]. M., 1985. 45 p. (In Russ.).
19. Mironova T. V., Mironov V. A. *Klinicheskij analiz volnovoj struktury sinusovogo ritma serdca (Vvedenie v ritmokardiografiju i atlas ritmokardiogramm)* [Clinical analysis of the wave structure of the sinus rhythm of the heart (Introduction to rhythmocardiography and atlas of rhythmocardiograms)]. Chelyabinsk, 1998. 162 p. (In Russ.).
20. Mikhailov V. M. *Variabel'nost' ritma serdca. Opyt prakticheskogo primenenija* [Variability of the heart rhythm. Practical experience]. Ivanovo, 2000. 200 p. (In Russ.).
21. Nidekker I. G., Fedorov V. M. The problem of mathematical analysis of heart rhythm. *Fiziologija cheloveka* [Human Physiology], 1993. vol. 19, no. 3, pp. 80–87. (In Russ.).
22. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*, 1996. vol. 93, pp. 1043–1065.
23. Zhaemityte D. L., Kaukenas R., Kusas V. *The system of automated analysis of rhythmograms. Analiz serdechnogo ritma* [Heart rate analysis]. Vilnius, 1982. pp. 5–22. (In Russ.).
24. Bayevsky R. M., Ivanov G. G., Chireikin L. V. and others. An analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems. *Vestnik aritmologii* [Herald of arrhythmology], 2002. no. 24, p. 53. (In Russ.).
25. Mayorov O. Yu. Modification of some mathematical-statistical heart rate indicators for computerized ECG processing in the study of regulatory systems. *Materials of the All-Union Sympos. «Problems and methods of investigation in the age physiology»*. Baku, 1987. pp. 59–60. (In Russ.).
26. Baevsky R. M., Ivanov G. G. Heart rate variability: theoretical aspects and possibilities of clinical application. *Ul'trazvukovaja funkcional'naja diagnostika* [Ultrasonic functional diagnostics], 2001. vol. 3, pp. 108–127. (In Russ.).
27. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basic studies. *In: Heart rate variability. Eds. M. Malik. A. J. Camm.* Armonk-New York., Futura Publ. Company Inc. 1995. pp. 147–163.
28. Cohen H., Matar M. A., Kaplan Z., Kotler M. Power spectral analysis of heart rate variability in psychiatry. *Psychother-Psychosom.*, 1999. vol. 68, no. 2, pp. 59–66.
29. Wawryk A. M., Bates D. J., Couper J. J. Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability in Children and Adolescents With IDDM. *Diabetes Care*, 1997. vol. 20, no. 9, pp. 1416–1421.
30. Goldberger A. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Persp. Biol. Med.*, 1997. vol. 40, pp. 543–561.
31. Fleishman A. N. *Variabel'nost' serdechnogo ritma i medlenne kolebanija nejrodinamiki: nelinejnye fenomeny v klinicheskoy praktike* [Variability of the heart rate and slow fluctuations in neurodynamics: nonlinear phenomena in clinical practice]. Novosibirsk, SB RAS Publ., 2009. 194 p. (In Russ.).
32. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. Global reconstruction of the dynamic system of heart rate variability. *Intern. Symposium on Heart Rate Variability.* Izhevsk, 2008. p. 35. (In Russ.).
33. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. Increase of reliability of bio-electrical activity studies (EEG, ECG and heart rate variability) by methods of nonlinear analysis. *G. Klin. inform. i Telemed.* [J. Klin. inform. and Telemed.], 2009. vol. 5, iss. 6, pp. 10–17. (In Russ.).
34. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. The use of a local fractal index for the analysis of short series of RR intervals in the study of heart rate variability. *G. Klin. inform. i Telemed.* [J. Klin. inform. and Telemed.], 2010. vol. 6, iss. 7. pp. 6–17. (In Russ.).
35. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. Local analysis of heart rate variability by methods of nonlinear analysis. *Trudy Instituta kibernetiki NAN Ukrainy* [Proc. of the Inst. of Cybernetics of NAS of Ukraine], 2011. pp. 3–11. (In Russ.).
36. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. The local index of fractality in the analysis of short RR interval series in the assessment of heart rate variability. *The 5th Chaotic Modeling & Simulation International Conference CHAOS-2012.* Athens, Greece. 2012. pp. 99–100.
37. Ueberla K. *Faktornyj analiz* [Factor analysis]. M., Statistika Publ., 1980. 398 p. (In Russ.).
38. Folkov B., Nile E. *Krovoobrashhenie* [Blood circulation]. M., Medicina Publ., 1976. 466 p. (In Russ.).
39. Mayorov O. Yu., Fenchenko V. N. Method for the analysis of heart rate variability with the help of the local index of fractality. *Mathematical Cardiology. Theory, clinical results, recommendations, perspectives. Proc. of the Sympos. IY of the Cardiological Congress, SP, 2015.* Print Pro Publ., 2015. pp. 99–112. (In Russ.).

Переписка

д.мед.н., профессор **О. Ю. Майоров**
 а.я. 7313, Харьков, 61002
 Украина
 тел.: +380 (57) 711 80 32
 эл. почта: institute-medinform@ukr.net