

УДК 612.13, 577.35

ЛОКАЛИЗАЦИЯ МЕХАНИЗМОВ АМПЛИТУДНО-ЧАСТОТНОЙ МОДУЛЯЦИИ ПУЛЬСОВОГО КРОВЕНАПОЛНЕНИЯ МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА МЯГКИХ ТКАНЕЙ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© 2022 г. А. А. Гриневич^{1,*}, Б. Г. Гарамян¹, Н. К. Чемерис¹

Представлено академиком РАН В.И. Шабалиным

Поступило 15.01.2022 г.

После доработки 04.02.2022 г.

Принято к публикации 04.02.2022 г.

Анализ периферического кровообращения используется для неинвазивной оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Целью было изучение возможности применения спектрального анализа Гильберта–Хуанга (ГХ) для локализации механизмов нелинейной регуляции динамики кровенаполнения мягких тканей дистальных участков рук человека. У 9 здоровых испытуемых проводилась синхронная регистрация фотоплетизмограм (ФПГ) с указательных пальцев рук. С помощью полосового фильтра выделялся кардиосигнал, который разделялся на несущую и модулирующую компоненты. Последняя подвергалась декомпозиции на эмпирические моды методом ГХ. Выявлено 5 мод, для которых оценивался показатель когерентности между руками. Частоты полученных мод попадали в известные частотные интервалы низкочастотных колебаний кожного кровотока, а показатель их когерентности составил величину, близкую к 0.6. Результаты свидетельствуют о преимущественно центральном происхождении нелинейной регуляции динамики кровенаполнения мягких тканей на руках.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, микроциркуляция, пульсовая волна, демодуляция, преобразование Гильберта, анализ Гильберта–Хуанга, фазовая когерентность

DOI: 10.31857/S2686738922030040

Изучение регуляторных механизмов периферического кровообращения, в частности, динамики кровенаполнения мягких тканей дистальных участков конечностей, является одним из неинвазивных подходов к оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) в норме и при патологиях [1]. Для измерения пульсового кровенаполнения мягких тканей обычно используют метод фотоплетизмографии (ФПГ) [2, 3].

Пульсовая волна, распространяясь от левого желудочка сердца по аорте и далее по сосудам уменьшающегося калибра до микрососудов мягких тканей, претерпевает ряд воздействий со сто-

роны нервной и гуморальной регуляторных систем, которые в рамках концепции сетевой физиологии тесно взаимосвязаны между собой [4]. В результате этих воздействий формируется сложная колебательная динамика кровенаполнения мягких тканей, с характерными паттернами на ФПГ сигнале. Основной вклад в формирование мультикомпонентного частотного спектра колебаний вносят такие факторы, как вариабельность сердечного ритма, мгновенный ударный объем крови, активность вегетативной нервной системы, а также активность и локализация гуморальной и микроциркуляторной регуляции [1, 5, 6].

Для оценки вклада регуляторных процессов в мультикомпонентные поличастотные физиологические сигналы, характеризующие состояние ССС, обычно используют спектральный анализ. Он позволяет выявлять аддитивные вклады регуляторных процессов в формирование анализируемого сигнала [7, 8]. Однако интерес представляет не только линейное, но и нелинейное (мультипликативное) влияние регуляторных процессов

¹ Институт биофизики клетки Российской академии наук — обособленное подразделение ФГБУ науки “Федеральный исследовательский центр “Пушкинский научный центр биологических исследований РАН”, Пушкино, Россия

*e-mail: grin_aa@mail.ru

на исследуемый физиологический сигнал. Одним из способов выявления таких воздействий и соответствующих регуляторных механизмов является выделение модулирующей компоненты сигнала в заданном частотном диапазоне с последующим ее анализом. Мы предполагаем, что если колебательные компоненты амплитудной модуляции кровенаполнения мягких тканей подушечек пальцев на правой и левой руках синхронизированы по фазе, то они с большой степенью вероятности формируются нелинейными регуляторными процессами, локализованными до точки бифуркации дуги аорты на левую и правую подключичные артерии. В противном случае эти колебательные компоненты отражают нелинейную регуляцию кровотока, локализованную после точки бифуркации на артериях, артериолах и микрососудах мягких тканей каждой руки.

Одним из способов анализа сложно модулированных нелинейных сильно нестационарных сигналов является преобразование Гильберта–Хуанга [9, 10]. Этот метод представляет собой амплитудно-частотно-временной анализ временных рядов без априорного функционального базиса преобразования, в отличие от Фурье или вейвлет анализа. Последние могут быть корректно применены для анализа линейных, стационарных и эргодичных временных рядов.

Целью исследования является оценка возможности применения спектрального анализа Гильберта–Хуанга для локализации механизмов нелинейной регуляции динамики кровенаполнения мягких тканей дистальных участков верхних конечностей у человека.

В пилотном исследовании участвовало 9 условно здоровых испытуемых (5 женщин и 4 мужчины). Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2002 г. Характеристики испытуемых: средний возраст – 36 ± 7 лет, рост – 171 ± 6 см, вес – 73 ± 15 кг, артериальное давление (АД) – $117 \pm 12 / 79 \pm 10$ мм рт.ст., ЧСС – 67 ± 8 уд./мин. Критерии включения: нормальное телосложение, отсутствие острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Критерии исключения: наличие острых и хронических сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, а также прием вазоконстрикторов и вазодилататоров.

Измерения проводились в условиях покоя. Испытуемые лежали на спине в тихой комнате, при нормальной комнатной температуре 20–24°C. Непрерывная синхронная регистрация двух ФПГ проводилась в течение 20 мин с подушечек указательных пальцев правой и левой руки с частотой сэмплирования 1 кГц с последующим пересэмплированием методом линейной интерполяции на 20 Гц (рис. 1а). Для регистрации использовался фотоплетизмограф “Angioscan” (Россия).

Для выделения кардиоритма проводили фильтрацию измеренных сигналов с использованием полосового фильтра (0.6–2 Гц), с последующим разделением на модулирующую и несущую компоненты (рис. 1б). Модулирующие компоненты сигналов подвергались декомпозиции на эмпирические моды методом Гильберта–Хуанга (рис. 1в) [9]. Средняя фазовая когерентность между эмпирическими модами левой и правой руки вычислялась с помощью кросс-спектрального анализа с использованием аналитических сигналов, формируемых при помощи преобразования Гильберта.

Анализ измеренных сигналов и статистическая обработка результатов проводились в среде Matlab R2016a (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был 0.05.

Эмпирическая декомпозиция модулирующей компоненты кардиоритма в ФПГ-сигналах выявила 8 эмпирических мод для левой и правой руки каждого испытуемого. Первая мода (M1) соответствовала усредненному по времени значению периода кардиоритма, имела низкую амплитуду и была исключена из дальнейшего анализа как артефакт остаточного присутствия кардиоритма в модулирующем сигнале. Моды M7 и M8 имели средний по времени период колебаний более 500 с, который нельзя считать статистически достоверно определяемым ритмом из-за ограниченной длины записи (20 мин), и не были включены в дальнейший анализ.

Выявленные нами периоды и соответствующие им частоты мод Гильберта–Хуанга с M2 по M5 (табл. 1) попадают в известные частотные интервалы колебаний скорости кожного кровотока, которые, возможно, обусловлены следующими регуляторными механизмами: 0.145–0.6 Гц – респираторным, 0.056–0.145 Гц – миогенным, 0.021–0.056 Гц – нейрогенным и 0.005–0.021 Гц – эндотелиальным [8]. Это дает основание предполагать, что эти механизмы могут быть связаны с процессами низкочастотной модуляции колебания кровенаполнения мягких тканей подушечек пальцев рук.

Чтобы локализовать механизмы амплитудно-частотной модуляции кардиоритма, регулирующие динамику распространения пульсовой волны, мы предположили, что, если модуляция осуществляется процессами на участке сердечно-сосудистой системы общей для обеих рук (сердце, аорта), то на подушечках пальцев правой и левой руки она будет охарактеризована как преимущественно когерентный процесс. Если же процессы модуляции кардиоритма расщеплены по сосудам сердечно-сосудистой системы, то процесс модуляции может быть охарактеризован как частично когерентный. Мы сравнили показатель

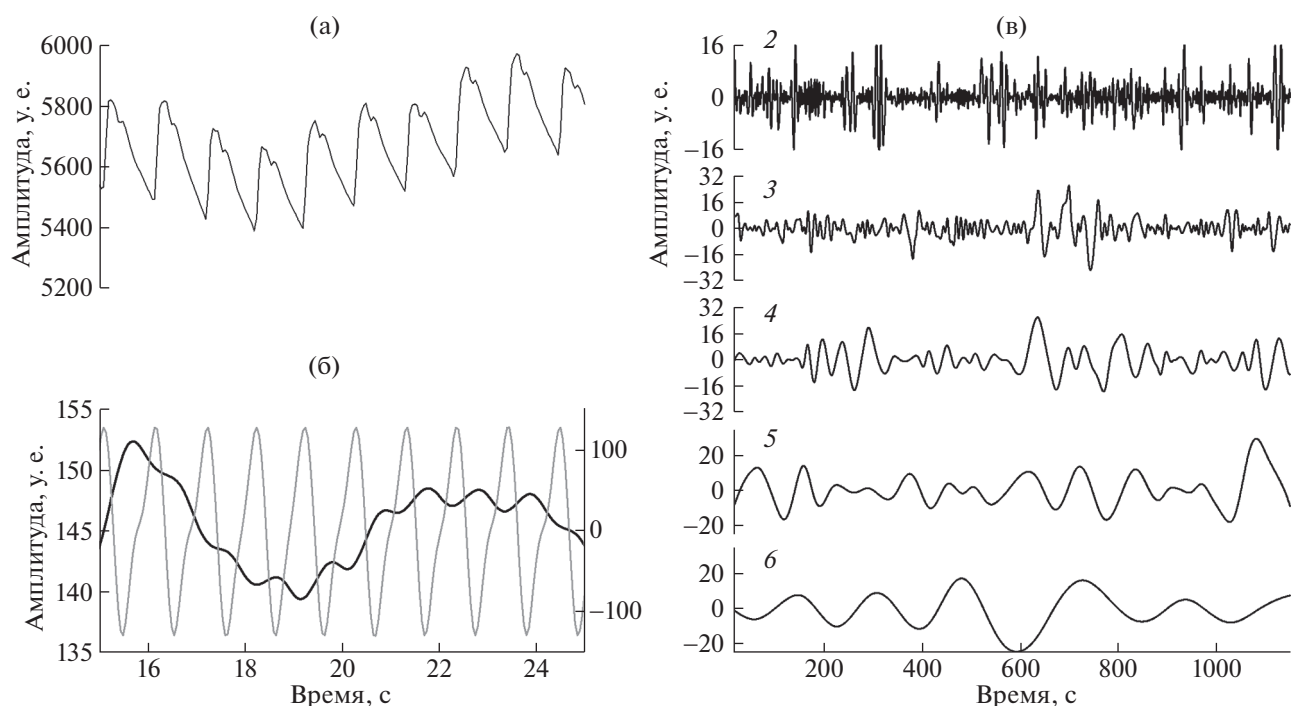


Рис. 1. Фрагменты сигналов для одного из испытуемых: (а) – фрагмент оригинальной записи ФПГ с указательного пальца левой руки, (б) – модулирующий (сплошная жирная черная линия, ось слева) и несущий (сплошная тонкая серая линия, ось справа) компоненты сигнала кардиоритма, отфильтрованного в полосе частот 0.6–2 Гц из регистрируемого ФПГ-сигнала, (в) – декомпозиция методом Гильберта-Хуанга модулирующего компонента на эмпирические моды (представлены моды со 2 по 6, номера над кривыми).

когерентности Гильберта между модами правой и левой руки и обнаружили, что его значение для мод с М2 по М6 лежит вблизи 0.6 (табл. 1). Это дает основание считать, что механизмы регуляции динамики распространения пульсовой волны рассредоточены по сердечно-сосудистой системе с преобладанием вклада общих для обеих рук процессов: вариабельности сердечного ритма и вариабельности величины мгновенного ударного объема выброса крови в аорту. Последний фактор может быть определяющим для формы пульсовой волны [11, 12].

Несущая составляющая кардиоритма в сигнале ФПГ представляет собой немодулированный сигнал кардиоритма, а амплитуда этого сигнала определяет амплитуду кардиоритма (АК). Статистический анализ показал, что усредненные по группе испытуемых АК для левой и правой руки составляли 186.3 ± 69.2 и 180.4 ± 67.9 у.е. соответственно (данные представлены как среднее \pm СКО) и достоверно не различались. Отношение усредненных по времени амплитуд мод модулирующей компоненты кардиоритма в сигнале ФПГ к АК определяет коэффициенты глубины модуляции

Таблица 1. Усредненные по времени периоды (Т) и частоты (Ч) мод, и средняя фазовая когерентность (Ког.) между модами левой (Л. р.) и правой (П. р.) руки

Мода		М2	М3	М4	М5	М6
Т, с	Л. р.	4.78 ± 1.27	15.06 ± 3.34	39.92 ± 7.19	106.05 ± 30.2	266.4 ± 90.4
	П. р.	4.57 ± 1.14	14.78 ± 2.86	38.8 ± 5.75	104.9 ± 25.1	249.1 ± 49.7
Ч, Гц	Л. р.	0.22 ± 0.05	$0.70 \pm 0.17 (\times 10^{-1})$	$0.26 \pm 0.05 (\times 10^{-1})$	$0.10 \pm 0.03 (\times 10^{-1})$	$0.41 \pm 0.12 (\times 10^{-2})$
	П. р.	0.23 ± 0.05	$0.70 \pm 0.13 (\times 10^{-1})$	$0.26 \pm 0.04 (\times 10^{-1})$	$0.10 \pm 0.02 (\times 10^{-1})$	$0.42 \pm 0.08 (\times 10^{-2})$
Ког.		0.62 ± 0.14	0.57 ± 0.09	0.57 ± 0.09	0.61 ± 0.13	0.55 ± 0.31

Примечание. Данные представлены как среднее \pm СКО.

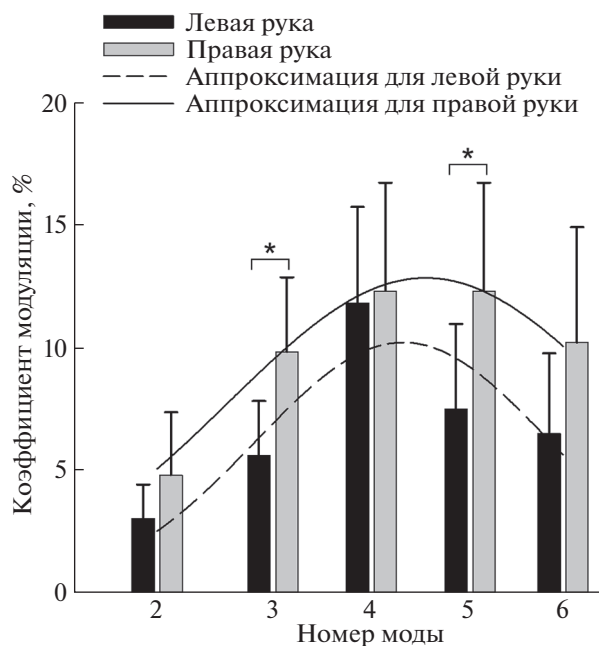


Рис. 2. Коэффициенты глубины модуляции эмпирических мод со 2 по 6 для левой и правой руки. Кривыми показана их аппроксимация функциями Гаусса. * – достоверное различие между левой и правой рукой (t -критерий Стьюдента, $p < 0.05$). Данные представлены как среднее \pm СКО.

(ГМ) для каждой моды. На рис. 2 представлены коэффициенты ГМ мод со 2 по 6 для левой и правой руки. Видно, что ГМ для левой руки ниже, чем для правой и достоверно различаются для 3 и 5 моды. Распределение ГМ по номерам мод хорошо аппроксимируется функциями Гаусса. Аппроксимация показывает, что ширина колокола для левой руки меньше, чем для правой.

Возможно, что наблюдаемые различия связаны с тем, что путь, проходимый ПВ по артериям от сердца до указательных пальцев левой и правой руки, различен. Для правой руки ПВ сначала проходит через дугу аорты, затем следует через брахиоцефальный ствол, правую подключичную артерию и далее через подмышечную артерию. В отличие от правой, для левой руки ПВ от дуги аорты сразу идет к левой подключичной артерии и далее через подмышечную артерию. Артерии на пути ПВ имеют разный диаметр и толщину стенки. Эти различия могут вносить вклад в глубину модуляции кардиокомпоненты в сигнале ФПГ, но они, как было показано в работах других авторов, не влияют на усредненное время прохождения ПВ [13, 14].

В работе представлена новая технология оценки пространственной и функциональной локализации механизмов нелинейной регуляции кровенаполнения мягких тканей дистальных участков конечностей у человека на основе частотно-временного анализа Гильберта–Хуанга. Мы впервые

показали, что существует нелинейная регуляция кардиосигнала как части ФПГ-сигнала, отражающего колебания кровенаполнения подушечек указательных пальцев рук. Регуляция обуславливает изменение динамических параметров ПВ, и, предположительно, обеспечивает эффективную подстройку сердечно-сосудистого гомеостаза к потребностям тканей конечностей в кислороде и в питательных веществах. Эффективность нелинейной регуляции может заключаться в получении значимых эффектов в периферическом русле при малых воздействиях регуляторных процессов на сердечную деятельность. Принципиальная возможность такого поведения с использованием низкоинтенсивных шумовых воздействий на сердце была показана при помощи математического моделирования в работе [15]. Выявленные нами 5 значимых эмпирических мод (сигналов), модулирующих кардиосигнал в ФПГ-сигнале, могут быть связаны как с центральными, так и с локальными, распределенными по артериальному руслу конечностей, регуляторными механизмами. Центральные могут быть обусловлены процессами, регулируемыми ВСР и динамику выброса крови из левого желудочка, а локальные – различными процессами, в том числе, определяющими регуляцию скорости кожного кровотока. При этом ведущую роль играют центральные регуляторные механизмы, о чем свидетельствует 60% фазовая синхронизация модулирующих сигналов между руками. Сниженные коэффициенты

глубины модуляции кардиосигнала для левой руки по сравнению с правой свидетельствуют либо о разных путях, проходимых ПВ в левой и правой руке, либо о том, что все испытуемые были правшами. Это также может быть причиной того, что форма распределения коэффициентов глубины модуляции по модам имеет более узкий колокол для левой руки, чем для правой.

Разработанный подход может быть применен для дифференциального измерения динамических параметров скорости распространения ПВ в анатомически отдельных участках сосудистого русла, что позволит идентифицировать локальный вклад частотно зависимых регуляторных процессов как разницу сигналов на входе и выходе для исследуемого участка артериального русла. Знание о механизмах регуляции динамики распространения ПВ позволит разработать новые инструментальные методы выявления и количественной оценки степени нарушений систем регуляции кровоснабжения мягких тканей конечностей на ранних стадиях развития патологических изменений при проведении скрининговых обследований. На основе отдельных элементов предложенной технологии могут быть разработаны новые специализированные методы и подходы количественной оценки динамики физиологических процессов, как составной части целостного организма в условиях изменяющихся параметров среды как внутри, так и вне организма.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят всех сотрудников ИБК РАН, участвовавших в выполнении представленного исследования в качестве добровольных испытуемых, и наша особая благодарность к.б.н. А.В. Танканаг и к.б.н. И.В. Тихоновой за техническую поддержку в проведении данного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Allen J.* Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement // *Physiol Meas.* 2007. V. 28. № 3. P. R1–39.
2. *Peter L., Noury N., Cerny M.* A review of methods for noninvasive and continuous blood pressure monitoring: Pulse transit time method is promising? // *IRBM.* 2014. V. 35. P. 271–282.
3. *Welykholowa K., Hosanee M., Chan G., et al.* Multimodal Photoplethysmography-Based Approaches for Improved Detection of Hypertension // *Journal of Clinical Medicine.* 2020. V. 9. № 4. P. 1203.
4. *Balague N., Hristovski R., Almarcha M., et al.* Network Physiology of Exercise: Vision and Perspectives // *Front Physiol.* 2020. V. 11. P. 611550.
5. *Allen J., Zheng D., Kyriacou P.A., et al.* Photoplethysmography (PPG): state-of-the-art methods and applications // *Physiol. Meas.* 2021. V. 42. P. 100301.
6. *Liu B., Zhang Z., Di X., et al.* The Assessment of Autonomic Nervous System Activity Based on Photoplethysmography in Healthy Young Men // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 733264.
7. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* 1996. V. 93. P. 1043–1065.
8. *Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D.* Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique // *IEEE Trans Biomed Eng.* 1999. V. 46. P. 1230–1239.
9. *Huang N.E., Zheng S., Steven R.L., et al.* The Empirical Mode Decomposition and the Hilbert Spectrum for Nonlinear and Non-Stationary Time Series Analysis // *Proceedings of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences.* 1998. V. 454. P. 903–95.
10. *Тычков А.Ю.* Применение модифицированного преобразования Гильберта-Хуанга для решения задач цифровой обработки медицинских сигналов // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Технические науки.* 2018. Т. 3. № 47. С. 70–82.
11. *King D., Price A.* Measuring cardiac output using the PiCCO system // *British Journal of Cardiac Nursing.* 2008. V. 3. P. 11.
12. *Hewitt N.A., Braaf S.C.* The Clinical application of pulse contour cardiac output and intrathoracic volume measurements in critically ill patients // *Australian Critical Care.* 2006. V. 19. P. 86–94.
13. *Kortekaas M.C., Niehof S.P., van Velzen M.H., et al.* Comparison of bilateral pulse arrival time before and after induced vasodilation by axillary block // *Physiol Meas.* 2012. V. 33. P. 1993–2002.
14. *Kortekaas M.C., van Velzen M.H.N., Grüne F., et al.* Small intra-individual variability of the pre-ejection period justifies the use of pulse transit time as approximation of the vascular transit // *PLoS One.* 2018. V. 13. P. e0204105.
15. *Grinevich A.A., Tankanag A.V., Chemeris N.K.* Mathematical modeling of low-frequency oscillations induced by modulated noise in human microvasculature // *Proc. SPIE, Saratov Fall Meeting 2019: Computations and Data Analysis: from Nanoscale Tools to Brain Functions.* 2020. V. 11459. P. 114590S.

LOCALIZATION OF MECHANISMS OF AMPLITUDE-FREQUENCY MODULATION OF PULSE BLOOD PERFUSION OF THE SOFT TISSUE MICROVASCULATURE. PILOT STUDY

A. A. Grinevich^{a,#}, B. G. Gharamyan^a, and N. K. Chemeris^a

^a *Institute of Cell Biophysics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation*

[#] *e-mail:grin_aa@mail.ru*

Presented by Academician of the RAS V.I. Shabalin

Peripheral blood flow analysis is used for noninvasive assessment of the cardiovascular system. The aim was to investigate the possibility of applying Hilbert–Huang spectral analysis (HH) to localize the mechanisms of nonlinear regulation of blood perfusion dynamics in the soft tissues of distal areas of the hands in human. In 9 healthy subjects, synchronous recording of photoplethysmograms (PPG) from the index fingers of the hands was performed. Using a band-pass filter, a cardiac signal was extracted from the PPG, which was separated into the carrier and modulating components. The latter was subjected to decomposition into empirical modes by HH method. Five modes were detected, for which the coherence between the hands was evaluated. The frequencies of the modes fell within the conventional frequency intervals of skin blood flow oscillations, and the coherence was 0.6. A decreased depth of modulation in the left hand compared to the right hand was shown. The results indicate a central origin of the nonlinear regulation of the dynamics of tissue blood perfusion in the hands.

Keywords: cardiovascular system, microcirculation, pulse wave, demodulation, Hilbert transform, Hilbert–Huang analysis, phase coherence