



**ЭНТРОПИЯ И DFA ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА
ПРИ ДИСТАНТНОМ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИИ, ОРТОСТАЗЕ
У ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ И У ЛИЦ С ИЗМЕНЕНИЯМИ
НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КАРДИОДИНАМИКИ**

*А. Н. Флейшман¹, Т. В. Кораблина², Е. С. Смагина²,
С. А. Петровский¹, Д. Е. Иовин², А. А. Неретин^{1,2}*

¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены
и профессиональных заболеваний

Россия, 654041 Кемеровская область, Новокузнецк, Кутузова, 23

²Сибирский государственный индустриальный университет

Россия, 654007 Кемеровская область, Новокузнецк, Кирова, 42

E-mail: anf937@mail.ru, kortv07@bk.ru, smagina.katya2911@gmail.com,
staspetrovskiy@yandex.ru, exhiit@gmail.com, hawktrike@gmail.com

Проведены исследования сравнительной физиологической оценки нелинейных методов анализа variability ритма сердца: аппроксимированной энтропии, энтропии образца, многомасштабной энтропии и детрентного флуктуационного анализа при дистантном ишемическом прекондиционировании и ортостазе у здоровых молодых людей и у лиц с нарушениями вегетативной регуляции. Цель: повышение информативности исследований и раскрытие механизмов нефармакологических методов защиты сердца и сосудов мозга от повреждений и стрессов.

Основные задачи работы включали:

1. Модельные исследования связей амплитудных и структурных особенностей variability ритма сердца с показателями энтропии и детрентного флуктуационного анализа.
2. Сравнительные исследования свойств аппроксимированной энтропии, энтропии образца, многомасштабной энтропии variability ритма сердца.
3. Исследования особенностей энтропийных показателей и детрентного флуктуационного анализа variability ритма сердца в условиях дистантного ишемического прекондиционирования, ортостаза и при изменениях нейровегетативной регуляции.

В модельных исследованиях искусственно генерируемых волновых сигналов найдено, что изменения амплитуды и мощности колебательных процессов не связаны с показателями энтропии. Результаты модельных исследований экстраполировались на реальные данные variability ритма сердца и частоты сердечных сокращений.

При сравнительных исследованиях аппроксимированной энтропии, энтропии образца, многомасштабной энтропии определены оптимальные показатели длины выборки сравниваемых последовательностей исследуемых временных рядов, допустимые отклонения получаемых результатов для аппроксимированной энтропии, энтропии образца,

многомасштабной энтропии, масштабирующий коэффициент для многомасштабной энтропии, а также достоинства и недостатки различных методов анализа энтропии variability ритма сердца.

Физиологические приложения разработанных методов были изучены нами у 34 испытуемых молодого возраста (19–25 лет) в динамике нагрузочных тестов, при дистантном ишемическом прекодиционировании и у 75 человек с измененной вегетативной регуляцией. Оценивалось влияние прекодиционирования на ортостатическую нагрузку. Показатели функционального состояния были представлены десятью показателями спектров variability ритма сердца, частоты сердечных сокращений, артериального давления и нелинейной динамики – аппроксимированной энтропии, энтропии образца, многомасштабной энтропии, детрентного флуктуационного анализа. Полученные результаты сравнивались с динамикой спектральных показателей при проведении ложного прекодиционирования. Достоверность различий оценивалась на основе парного *t*-критерия Стьюдента.

В динамике нагрузочных тестов при анализе variability ритма сердца, а также при ортостазе реактивные изменения структуры кардиодинамики наилучшим образом отражались в показателях энтропии образца и многомасштабной энтропии и в меньшей степени – в показателях аппроксимированной энтропии. При этом изменения показателей энтропии и детрентного флуктуационного анализа имели противоположную направленность при ортостазе.

Установлено, что энтропии – аппроксимированная, энтропия образца и многомасштабная – обладают свойствами подавления случайных воздействий и шумов. Эти свойства проявились в повышении информативности прогностических критериев изменений нейровегетативного профиля, то есть в случаях изолированного снижения HF и LF и увеличения частоты сердечных сокращений, которые ранее рассматривались как противоречивые критерии энергодефицитных состояний. Выраженное снижение энтропий variability ритма сердца повышало достоверность отрицательного прогноза состояния пациентов у больных с сахарным диабетом, полинейропатиями.

Отсутствие прямой зависимости показателей энтропии от мощности колебательных процессов variability ритма сердца снижает информативность показателей энтропии в оценке кардиодинамики при прекодиционировании, так как усиление мощности variability ритма сердца при этом является одним из ведущих признаков положительной динамики при дистантном ишемическом прекодиционировании.

Интерпретация результатов исследования основана на возможностях современных методов исследования и новых теоретических взглядах на функционирование организма и переходных процессах от здоровья к болезни.

Ключевые слова: Аппроксимированная энтропия, многомасштабная энтропия, энтропия образца, дистантное ишемическое прекодиционирование, variability ритма сердца, ортостаз, детрентный флуктуационный анализ.

DOI: 10.18500/0869-6632-2016-24-5-37-61

Ссылка на статью: Флейшман А.Н., Кораблина Т.В., Смагина Е.С., Петровский С.А., Иовин Д.Е., Неретин А.А. Энтропия и DFA variability ритма сердца при дистантном прекодиционировании, ортостазе у здоровых молодых людей и у лиц с изменениями нейровегетативной регуляции кардиодинамики // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 2016. Т. 24, № 5. С. 37–61.

Введение

Теоретические основы нелинейных показателей variability ритма сердца и их практического применения. Поиск новых методов диагностики и защиты сердца и сосудов мозга от повреждений, тяжелых стрессовых состояний, повышение резистентности к гипоксии организма человека, к неблагоприятным факторам среды является необычайно важной задачей.

Раскрытие механизмов дистантного ишемического preconditioning (remote ischemic preconditioning – RIPC) как нефармакологического метода защиты сердца и сосудов мозга является объектом многочисленных исследований в экспериментальной и клинической медицине и спорте [1].

Одним из важных информативных методов в исследовании нейровегетативных аспектов феномена RIPC является анализ медленных волновых процессов вариабельности ритма сердца (BPC) [2].

Традиционные методы анализа BPC, рекомендованные международной группой евро-американских исследователей в 1996-м, базировались на статистических, временных и спектрально-частотных характеристиках BPC, оценивающих преимущественно симпато-вагусные физиологические процессы регуляции и их роль в диагностике и прогнозе сердечно-сосудистой патологии [3].

Дальнейшая медицинская практика показала необходимость в разработке новых прогностических критериев. В последующие 20 лет были опубликованы тысячи работ по BPC, в том числе на новой методической основе нелинейной динамики.

Представления о BPC как о сложной волновой динамической системе потребовало дальнейшего развития нелинейных методов анализа BPC и их практических приложений. Некоторым итогом этого потока публикаций стала совместная позиция рабочей группы электрокардиологов Европейской ассоциации и Азиатско-Тихоокеанского общества ритма сердца [4]. В этом документе дан критический обзор новых методов анализа BPC. В частности, таких перспективных методов как фрактальный анализ, краткосрочная сложность, энтропия, хаотическое поведение динамических систем и их прикладное значение.

В настоящей работе для клинико-физиологических исследований были дополнительно взяты два нелинейных показателя: детрентный флуктуационный анализ (DFA) и энтропия BPC. Энтропия как показатель сложности волнового динамического процесса, который редуцируется в старости и болезни [5].

DFA и методы анализа энтропии взаимно дополняют друг друга. DFA описывает динамику амплитуды сигнала BPC при изменении масштабов времени и долгосрочных корреляций. Методы анализа энтропии описывают картину сложности BPC при изменениях временной шкалы.

Особенности фрактального анализа BPC на основе DFA. DFA – это метод оценки фрактальных самоподобных или самоаффинных структур в динамике BPC (affinity – близость, родство). Самоаффинность – это особый случай самоподобия, в соответствии с которым небольшая часть фрактальной структуры подобна всей структуре [6]. Свойства самоаффинности описывают при разных масштабах временных рядов, поэтому они называются безмасштабными. Причем в качестве степенного показателя масштаба используется коэффициент Херста (H) [7]. Этот коэффициент находится в диапазоне от 0 до 1. Если коэффициент H приближается к 1, то ряд сигналов имеет «гладкий» внешний вид. Если H стремится к нулю, ряд сигналов имеет грубую деформацию с быстрым переключением между высокими и низкими значениями.

Peng С-К., Hausdorff J.M. и Golberger A.L. предложили модифицированный анализ DFA с помощью вычисления среднеквадратичных показателей колебаний случайной выборки. Технология вычисления DFA изложена также в работе Goldberger et al, 1995 (<https://www.physionet.org/tutorials/fmnc/node3.html>) [8, 9].

Самоподобие (фрактальность) структуры ВРС в разных временных масштабах определяется величиной угла α_1 при коротких выборках и α_2 при длинных. Первоначально вся выборка делится на «окна» одинаковых временных отрезков. Рассчитываются локальные тренды в каждом окне, затем рассчитывается интегральный показатель α для всей выборки. Экспонента α названа параметром самоподобия. По величине она варьирует от 0.4 до 1.5 и по значению близка к показателю Хёрста.

Преимущество DFA по отношению к обычным методам (например, спектральному анализу) состоит в том, что этот вид анализа дает возможность обнаружить свойства самоподобия, присущие непосредственно временным рядам, а также позволяет избежать артефактных трендов. Последние работы указывают на возможность использования DFA для характеристики многомасштабных или мультифрактальных структур [10].

Физиологическая интерпретация DFA в исследованиях ВРС изложена в работах: Goldberger A.L. с соавторами; Francis Darrel с соавторами и J.L. Rojo Alvares с соавторами [11–13]. А также в теоретической работе В.В. West с соавторами: Фрактальная физиология и дробные вычисления [14]. Современные методы анализа DFA представлены в методическом руководстве: «Введение в многомасштабный детрентный флуктуационный анализ в MATLAB» и в руководстве: «Фрактальная характеристика сложности», В. Еке с соавторами [15,16].

В работе «Физиологические основы фрактальной сложности свойств variability сердечного ритма у человека» найдено, что между DFA и спектральными характеристиками ВРС наблюдаются значительные корреляции: DFA (a_1 , a_2) пропорциональны традиционным спектральным соотношениям ВРС – $LF/(HF+LF)$ и $(VLF/LF+VLF)$, то есть физиологическим показателям, отражающим симпатовагальные отношения в организме [12].

Методические аспекты анализа энтропии ВРС. Вместе с DFA нами исследована энтропия ВРС как показатель уровня сложности волнового динамического процесса.

Ранее были предложены три способа анализа энтропии ВРС: аппроксимированная энтропия (ApEn) – David Pincus, 1995, sample entropy – энтропия образца или шаблона (SampEn) – Richman J.S., Moorman J.R. и многомасштабная энтропия – multiscale entropy (MSE) ВРС, развиваемая в работах Costa M. и Goldberger A.L. [17–22].

Аппроксимированная энтропия была разработана для оценки меры сложности David Pincus в 1995 году для измерения регулярности ВРС и была тесно связана с энтропией Колмогорова–Синяя [17]. Применима к коротким и зашумленным рядам для клинических целей. Имеет два входных параметра: n и r , где n – размер паттерна ВРС, r – критерий подобия. Размер паттерна определял чувствительность метода. Низкие значения ApEn отражают высокую степень регулярности и упрощение структуры ВРС, что чаще является неблагоприятным прогностическим признаком развития патологических процессов. Длительная эксплуатация метода показала его значительную зависимость от длины выборки, что затрудняло получение сравнимых результатов.

Для уменьшения этих недостатков Richman J.S. и Moorman J.R. усовершенствовали методику, назвав ее sample entropy [18]. По мнению этих авторов, sample entropy пригодна для коротких записей и в широком диапазоне эксплуатации.

Смесь колебательных процессов в динамике ВРС с разными временными масштабами требовала дальнейшего совершенствования анализа энтропий.

Одномасштабный анализ не учитывает особенности, присущие здоровым физиологическим процессам управления в сложных структурах временных колебаний. Показатели ApEn и SampEn оценивают регулярность только одной мерой или масштабом и игнорируют другие, что может привести к ошибочным результатам [18, 23].

Yi-Chung Zhang в 1991 году предложил меру сложности на основе энтропии различных масштабов и определил сложность как интеграл от всех масштабно зависимых энтропий в фазовом пространстве [24]. Свойства шума $1/f$ близки к свойствам кардиодинамики ВРС.

M. Costa и A.L. Goldberger продемонстрировали новый методический подход для анализа многомасштабной энтропии [19–21]. Методически MSE заключалась в разделении исходного ряда сигналов на непересекающиеся отрезки одинаковой длины и расчете средних значений точек данных в каждом из этих сегментов. Процесс повторялся для различных диапазонов длин окон или масштабов. Таким образом, получался упрощенный (огрубленный) временной ряд, состоящий из крупнозернистых компонентов (coarse-grain). Методика, преимущество и вид упрощения (огрубления) для многомасштабных процессов описаны российским, красноярским математиком Александром Николаевичем Горбанем с сотрудниками [25, 26]. Основы этого метода были изложены в классической работе П.С. Эренфеста и его супруги Татьяны Эренфест-Афанасьевой для немецкой энциклопедии в 1911 [27]. Методы анализа энтропии продолжают совершенствоваться в настоящее время [28].

Практическое применение показателей энтропии ВРС. Практические приложения многомасштабной энтропии ВРС быстро набирают темпы публикаций. В частности, в диагностике и прогнозе застойной сердечной недостаточности, в прогнозе госпитальной смертности у 3134 больных с тяжелыми травмами, смертности в реанимации 285 больных, при мониторинговании сердечного ритма плода, прогнозе массовой военной травмы [29–32]. В работе Cancio L.C. с соавторами сравниваются группы тяжелой военной травмы [33]. Одна группа потребовала реанимационных мероприятий (интубация трахеи, экстренное переливание, дренаж плевральной полости), другая группа не требовала экстренных мероприятий. Первая группа сопровождалась падением показателей аппроксимированной энтропии до 0.90 ± 0.42 , против 1.19 ± 0.35 в сравниваемой группе. MSE: падение до 2.58 против 5.67.

MSE использовалась в диагностике психо-эмоциональных нарушений, прогнозе ишемических инсультов при мерцательной аритмии [34–36].

При всех достоинствах многомасштабной энтропии ВРС остается масса вопросов, связанных с клинико-физиологической интерпретацией результатов исследования, сопоставления с традиционными видами анализа, а также необходимости оценки взаимосвязи энтропийных методов с энергетическими процессами, имеющими важное диагностическое и прогностическое значение.

В настоящей работе традиционные показатели анализа ВРС были дополнены комплексом нелинейных показателей ВРС и направлены на изучение крайне важных механизмов действия дистантного ишемического прекодиционирования с целью защиты от повреждений сердца и сосудов мозга, а также защите при выраженных стрессорных травмах и гипоксии [37].

В отличие от конкретных нозологий настоящее исследование направлено на изучение ранних донозологических признаков развития этих процессов, на оценку изменений функционального состояния, индивидуальных особенностей организма, вегетативного обеспечения на нагрузку.

В практических приложениях как традиционных, так и нелинейных подходах, в анализе ВРС и в оценке функционального состояния человека в норме и переходных изменениях от здоровья к болезни, от высоко адаптивных реакций на среднюю нагрузку в молодом возрасте и их снижения в старости и болезнях использовались теоретические представления об устойчивости организма и о его показателях – *гомеостазе*. Эти представления о некоем «узком» коридоре, куда стремятся показатели функционального состояния человека, и его устойчивости были дополнены в последнее время представлениями об *аллостазе* [38].

При этом устойчивость достигается через перестройку внутренней регуляции системы, имеющей сетевую иерархическую основу и свойства генетической памяти [39–41]. Представления о медленноволновом гомеостазе использованы нами в интерпретации энергетической классификации ВРС [42, 43]. Эти же принципы могут быть использованы в интерпретации результатов исследования энтропии при стрессовых нагрузках [44]. В этой работе найдено, что стрессовые состояния сопровождаются повышением энтропии кардиодинамических процессов. В противоположность этому RIPC предположительно снижает склонность к стрессовому состоянию [1]. Оценка устойчивости организма и физиологических систем может быть корректно выполнена на основе использования различных функциональных проб и представления об иерархических системах регуляции. Важнейшим элементом адаптации являются высшие центры вегетативной регуляции ЦНС, которые играют принципиальную роль в аллостатической устойчивости [45, 46].

Настоящая работа направлена на повышение информативности нелинейно-динамических показателей ВРС и их практических приложений.

Материал и методы

Материал: Физиологические исследования были проведены нами у 34 испытуемых молодого возраста (19–25 лет) в динамике нагрузочных тестов, при дистантном ишемическом прекондиционировании и у 75 человек с измененной вегетативной регуляцией. Оценивалось влияние прекондиционирования на вегетативное обеспечение организма и ортостатическую нагрузку. Показатели функционального состояния были представлены десятью показателями спектров ВРС, ЧСС, АД и нелинейной динамики (ApEn, SampEn, MSE, DFA). Направленность изменений полученных результатов оценивалась в сравнении с динамикой спектральных показателей при проведении ложного прекондиционирования.

Схема последовательности исследований прекондиционирования включала регистрацию ВРС исходного состояния с функциональными пробами малой интенсивности, ортостатической пробой с последующим каскадом ишемии-реперфузии верхней конечности, периода восстановления, включая регистрацию ВРС с функциональными пробами. Контрольная группа сравнения ложного прекондиционирования представляла ту же выборку, за 1 час до начала исследования. Достоверность различий оценивалось на основе парного *t*-критерия Стьюдента.

Цель и задачи настоящего исследования были объяснены добровольцам до начала исследования. Все добровольцы подписали «Декларацию об информированном согласии». Исследования соответствовали стандартам, установленным Хельсинкской декларацией, принятой на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, октябрь 2013), а также процедуры были одобрены Комитетом по этике в НИИ КППЗ (Новокузнецк, Россия).

Методы математического анализа: Все расчеты различных энтропий по модельным и реальным рядам, характеризующим вариабельность сердечных ритмов, проводились с использованием программного модуля, специально разработанного в среде MATLAB.

В алгоритмах программного модуля были использованы работы российских и зарубежных исследователей, где представлены математические описания и фрагменты программ [47].

Разработанный программный модуль имеет удобный интерфейс, позволяющий выбирать алгоритм расчета энтропии ApEn, SampEn, MSE, способ задания настроечных параметров алгоритмов – вручную или автоматически, задавать объем обрабатываемых данных. Реальные данные о вариабельности сердечных ритмов, представленные в виде текстовых файлов, поступают из информационной системы, используемой при проведении обследования пациентов. Полученные результаты выводятся в файл, данные из которого использовались для визуализации в виде графиков и таблиц для дальнейшего анализа.

Модельные сравнительные исследования ApEn, SampEn, MSE ВРС

Многолетнее использование показателей энтропии и DFA выявило определенные трудности в интерпретации этих показателей, как с точки зрения их физиологического, так и медицинского, в том числе их прогностического значения. Сложность интерпретации взаимоотношений энтропии и энергии колебательных процессов ранее рассмотрены в работе Zhang Y.C. 1991 года [24].

Нами для сравнительных модельных исследований аппроксимированной энтропии, SampEn и MSE энтропии за методическую основу была взята работа, опубликованная д.ф.м.н. Манило Л.А. [48].

Различные алгоритмы расчета энтропии (ApEn, SampEn, MSE) были исследованы на следующих модельных сигналах:

– гармонический сигнал $s(i)$

$$s(i) = A \cos\left(\frac{\pi \cdot i}{20}\right), \quad (1)$$

где A – амплитуда гармонического сигнала;

– шумовой сигнал – $n(i)$

$$n(i) = 2 + B \text{ rand}(256; 1), \quad (2)$$

где rand – функция, генерирующая белый шум; B – амплитуда шумовой составляющей;

– аддитивная смесь гармонического и шумового сигнала $s'(i)$

$$s'(i) = s(i) + Cn(i), \quad (3)$$

где C – интенсивность шумовой составляющей в аддитивном сигнале;

– хаотический сигнал (логистическое отображение) $x(i)$

$$x(i+1) = 4dx(i)[1-x(i)], \quad (4)$$

где d – характеристический параметр, определяющий характер траектории – периодический или хаотический, $0 < d \leq 1$.

На рис. 1 представлены графики исследуемых сигналов при $A = 3$; $B = 0.3$, $C = 0.9$, $d = 1$.

В проведенных исследованиях оценивалось влияние на значения энтропий ApEn, SampEn и MSE таких факторов, как длина сравниваемых последовательностей m (рис. 2), длина реализаций, величина порога фильтрации, мощность сигнала, чувствительность значений энтропии к кратковременным неустановившимся помехам.

Зависимость значений ApEn, SampEn и MSE энтропий от длины сравниваемых последовательностей m показана на рис. 2. Из рисунка хорошо видно, что значения энтропий (ApEn, SampEn и MSE) шумового сигнала больше, чем для гармонического, смешанного и хаотического сигнала практически при всех рассматриваемых значениях длины сравниваемых последовательностей m . Следует отметить, что значение энтропии хаотического сигнала больше, чем у периодического и аддитивного сигнала, но меньше, чем у шумового. Это обстоятельство позволяет отличить хаотический сигнал от случайного шумового.

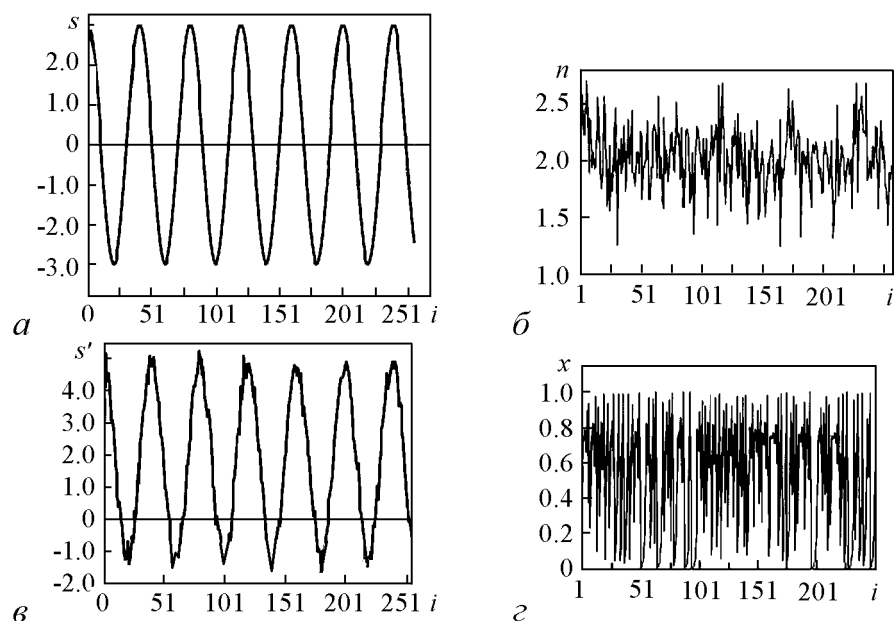


Рис. 1. Реализации модельных сигналов: a – гармонического сигнала $s(i)$, $б$ – белого шума $n(i)$, $в$ – их аддитивной смеси $s'(i)$, $г$ – $d(i)$ хаотический сигнал

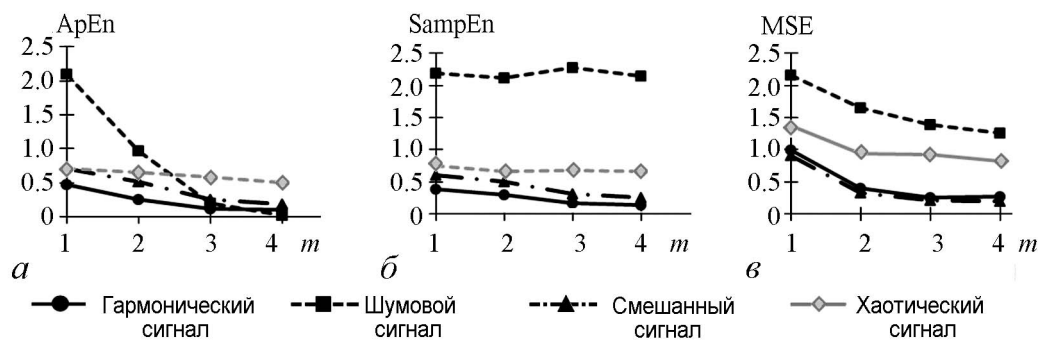


Рис. 2. Значения аппроксимированной энтропии ApEn (а), образцовой энтропии SampEn (б) и многомасштабной энтропии MSE (в) в зависимости от длины сравниваемых последовательностей m гармонического сигнала, шумового сигнала и их аддитивной смеси, рассчитанные по 256 отсчетам

В модельном исследовании подтверждается гипотеза о том, что энтропия характеризует сложность сигнала, то есть чем более регулярным является сигнал, тем меньше значения энтропий. Это можно установить, исследуя выборки небольшого объема. Энтропия также не чувствительна к кратковременным неустановившимся помехам. Значения энтропии не зависят от мощности сигнала.

По значению энтропий можно отличить шумовой случайный сигнал от хаотического.

Для получения устойчивых значений энтропии нужно проводить настройку алгоритма путем подбора параметров: m – длины сравниваемых последовательностей, r – величина порога фильтрации шумов, а для алгоритма многомасштабной энтропии необходим параметр τ – размер неперекрывающихся сегментов ряда.

Сравнительная оценка DFA и показателей энтропии у лиц с различной спектральной структурой ВРС и различным нейровегетативным профилем организма человека

Представляет интерес изменения нелинейных показателей ВРС у лиц с различной спектральной структурой ВРС. В качестве модели для анализа взяты четыре выборки, в том числе группа здоровых молодых людей и три группы с различным характером вегетативных изменений (71 человек). В частности, проанализированы лица, имеющие устойчивые к функциональным пробам структуру ВРС: с доминированием 10-секундных ритмов, с доминированием HF дыхательных ритмов и лиц с депрессией волновых процессов, более выраженных в высокочастотной зоне. Первые две группы – это лица с функциональными вегетативными нарушениями, а третьи – с органическими изменениями ЦНС, преимущественно с сосудистыми нарушениями, диабетом. Клиническая характеристика сравниваемых групп описана в работе [2].

В качестве контрольной группы взяты молодые люди 20–30 лет. Особенности усредненных показателей DFA и энтропии в контрольной группе и у пациентов с устойчивыми изменениями нейровегетативного профиля (рис. 3.) показаны в табл. 1, которая является дополнением рисунка.

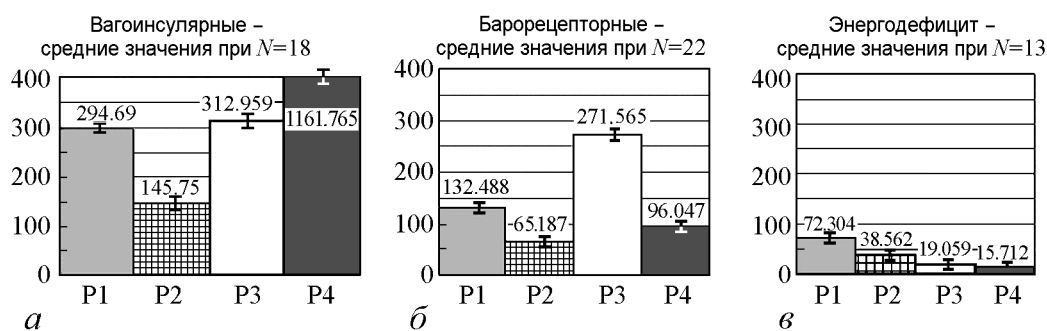


Рис. 3. Средние значения 4-компонентных спектров ВРС у лиц с доминированием HF (а) или LF (б) или выраженным снижением энергетики колебаний (в); P1 – VLF100, P2 – VLF50, P3 – LF, P4 – HF

Таблица 1

Сравнительная оценка DFA и показателей энтропии у лиц с различной спектральной структурой ВРС при умственной и дыхательных пробах

Контрольная группа	Исходное состояние	Умственная нагрузка	Восстановление 1	Гипервентиляция	Восстановление 2
ApEn	1.012 ± 0.046	1.004 ± 0.047	0.995 ± 0.049	0.889 ± 0.064	0.976 ± 0.038
SampEn	1.446 ± 0.121	1.374 ± 0.13	1.429 ± 0.133	1.204 ± 0.157	1.294 ± 0.112
MSE	1.99 ± 0.236	1.865 ± 0.227	2.022 ± 0.257	1.958 ± 0.221	1.887 ± 0.193
DFA	0.861 ± 0.061	0.888 ± 0.098	0.85 ± 0.063	0.652 ± 0.071	0.826 ± 0.067
Рис. 3, б. С доминированием 10-сек ритмов ВРС (LF)					
ApEn	0.962 ± 0.045	0.96 ± 0.048	0.935 ± 0.053	0.917 ± 0.041	0.947 ± 0.057
SampEn	1.439 ± 0.137	1.287 ± 0.175	1.452 ± 0.163	1.326 ± 0.147	1.472 ± 0.165
MSE	1.591 ± 0.171	1.34 ± 0.166	1.551 ± 0.185	1.426 ± 0.179	1.528 ± 0.198
DFA	0.739 ± 0.385	0.776 ± 0.417	0.774 ± 0.415	0.676 ± 0.356	0.769 ± 0.412
Рис. 3, а. С доминированием дыхательных ритмов ВРС (HF)					
ApEn	1.003 ± 0.016	1.011 ± 0.049	1.019 ± 0.031	0.901 ± 0.065	0.993 ± 0.024
SampEn	1.651 ± 0.089	1.684 ± 0.16	1.571 ± 0.094	1.376 ± 0.188	1.532 ± 0.108
MSE	1.713 ± 0.206	1.599 ± 0.14	1.509 ± 0.146	1.401 ± 0.256	1.513 ± 0.196
DFA	0.591 ± 0.085	0.701 ± 0.06	0.651 ± 0.106	0.628 ± 0.112	0.679 ± 0.086
Рис. 3, в. Низкоэнергетические спектры ВРС					
ApEn	0.981 ± 0.049	0.926 ± 0.07	1.007 ± 0.041	0.96 ± 0.049	0.988 ± 0.039
SampEn	1.308 ± 0.156	1.158 ± 0.174	1.323 ± 0.148	1.25 ± 0.145	1.348 ± 0.145
MSE	0.452 ± 0.085	0.309 ± 0.051	0.386 ± 0.046	0.419 ± 0.094	0.366 ± 0.053
DFA	1.136 ± 0.116	1.11 ± 0.121	1.1 ± 0.08	1.111 ± 0.144	1.11 ± 0.073

Из табл. 1 видно, что наиболее значительные различия между группами наблюдаются по показателям DFA и MSE. Особенно эти изменения выражены в группе пациентов (артериальная гипертония, СД2) с низкоэнергетическими спектрами ВРС.

Наиболее *низкие* показатели DFA отмечены у лиц с доминированием дыхательных ритмов HF ВРС в сочетании с *высокой* MSE. Наоборот, наиболее высокие DFA наблюдаются у лиц с низкоэнергетическими показателями спектров ВРС, которые сочетаются с наиболее низкими показателями MSE и отрицательной клинической динамикой. На умственной нагрузке (seven-test) зафиксированы разнонаправленные изменения MSE и DFA. Повышение DFA сопровождается понижением MSE. На вентиляционной нагрузке и последующем восстановлении получены неоднозначные результаты показателей DFA и MSE.

Таким образом, было показано важное значение исходного функционального состояния организма в характере и типе изменений DFA и многомасштабной энтропии. Получены однонаправленные изменения DFA и MSE на умственную нагрузку: снижение MSE и повышение DFA независимо от группы испытуемых.

Изменения DFA и энтропийных показателей при активной ортостатической пробе здоровых испытуемых до и после прекондиционирования (RIPC)

Активная ортостатическая проба – это условие быстрого перехода из положения лежа в положение стоя и перераспределение некоторого объема крови в нижнюю часть тела. Проба позволяет выявить механизм, способствующий устойчивости сердечно-сосудистой системы к этой пробе и причинах появления обморока. Ранее найдено, что в механизме устойчивости при ортостатической тахикардии имеет значение структура VLF в частности 100-секундные колебания, отражающие центральные механизмы вегетативной регуляции. В настоящей работе мы анализируем особенности изменения DFA и энтропийных показателей в механизме устойчивости к ортостазу до и после прекондиционирования (табл. 2)

Как табличные данные, так и данные, представленные на графике (рис. 4), указывают на общие закономерности изменения энтропии и DFA ВРС при ортостазе.

Этим изменениям сопутствуют изменения спектральных характеристик ВРС. В частности, повышение симпатической активности нервной системы сопровождается падением вагального компонента (HF), и нередко – появлением устойчивых 10-секундных ритмов как признака преобладания симпатической активности.

Переход из горизонтального в вертикальное положение ведёт к учаще-

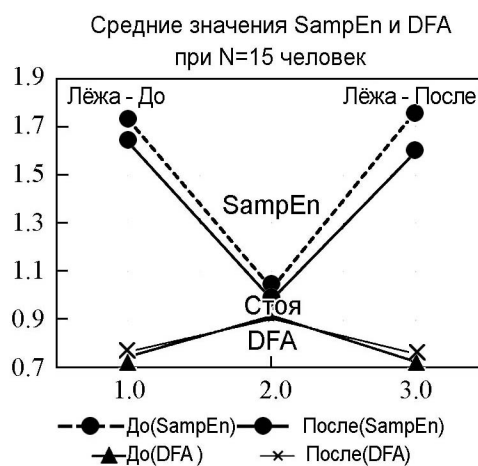


Рис. 4. Изменения DFA и SampEn ВРС при ортостазе. Динамика до и после прекондиционирования. Усредненные данные 15 молодых испытуемых (табл. 2)

Таблица 2

Средние значения показателей ВРС, пульса
при ортостатической пробе до RIPC

	Пульс	SYS АД	SampEn	DFA	VLF	LF	HF
I. До RIPC							
Лёжа							
Среднее по выборке	71.6± ±5.4	116.67± ±6.17	1.733± ±0.131	0.751± ±0.099	150.66± ±61.33	101.96± ±37.29	10.68± ±12.41
Среднее по женщинам	69.33± ±8.01	109.5± ±9.56	1.691± ±0.222	0.718± ±0.17	199.31± ±143.3	117.21± ±77.4	2.61± ±2.11
Среднее по мужчинам	73.11± ±7.46	121.44± ±6.76	1.761± ±0.167	0.77± ±0.13	118.24± ±33.94	91.79± ±37.9	16.06± ±20.31
Стоя							
Среднее по выборке	90.07± ±6.63	115.93± ±6.27	1.07± ±0.2	0.919± ±0.069	69.42± ±35.9	62.71± ±37.98	0.84± ±0.87
Среднее по женщинам	83± ±5.84	110.33± ±10.89	0.961± ±0.268	0.91± ±0.14	75.27± ±78.58	86.59± ±90.32	0.92± ±0.96
Среднее по мужчинам	94.78± ±9.34	119.67± ±6.98	1.144± ±0.284	0.896± ±0.076	65.52± ±34.16	46.78± ±22.43	0.8± ±1.36
II. После RIPC							
Лёжа							
Среднее по выборке	69.933± ±4.63	116.2± ±4.27	1.639± ±0.101	0.774± ±0.101	258.507± ±101.17	169.398± ±49.19	17.496± ±20.84
Среднее по женщинам	72.333± ±9.33	112.333± ±6.93	1.624± ±0.125	0.707± ±0.197	269.003± ±253.45	147.846± ±113.45	1.936± ±1.06
Среднее по мужчинам	68.333± ±4.82	118.778± ±5.02	1.649± ±0.152	0.821± ±0.103	251.51± ±55.05	183.766± ±38.01	27.869± ±33.73
Стоя							
Среднее по выборке	90.133± ±5.02	119.067± ±7.44	0.989± ±0.222	0.907± ±0.063	143.169± ±74.36	110.588± ±46.67	1.724± ±1.62
Среднее по женщинам	90.667± ±5.76	112.167± ±9.62	1.191± ±0.48	0.877± ±0.094	108.653± ±26.17	100.842± ±36.94	3.222± ±3.78
Среднее по мужчинам	89.778± ±7.72	123.667± ±9.88	0.854± ±0.159	0.958± ±0.079	166.179± ±123.32	117.086± ±75.71	0.725± ±0.71

нию ЧСС и увеличению DFA, то есть к усилению симпато-адреналовой активности. И одновременно к снижению показателей энтропии и спектральных показателей ВРС.

RIPC приводит к снижению пульса, DFA и значительному повышению спектральных показателей ВРС (VLF, LF, HF) как в положении лёжа, так и в положении стоя. Это ведет к повышению устойчивости организма к ортостатической нагрузке на более высоком энергетическом уровне. Однако энтропийные показатели после преко кондиционирования могут или не меняться или снижаться в зависимости от исходного состояния.

Сравнительная оценка традиционных и нелинейных показателей ВРС в условиях RIPC у здоровых молодых субъектов мужского и женского пола

Ранее нами изучены изменения традиционных показателей спектров ВРС до и после RIPC (сборник по симпозиуму 2015, вторая статья).

Таблица 3

Средние значения и отклонение показателей
до проведения прекондиционирования

	Пульс, уд/мин	SYS АД, мм рт. ст.	SampEn	DFA	VLF	LF	HF
Среднее по выборке	86.60± ±5.58	122.33± ±6.88	1.38± ±0.16	0.84± ±0.06	106.85± ±53.51	41.91± ±15.15	9.49± ±3.72
Среднее по женщинам	81.84± ±3.98	116.33± ±12.49	1.396± ±0.175	0.85± ±0.11	149.68± ±89.75	46.65± ±20.76	13.16± ±4.90
Среднее по мужчинам	89.78± ±8.49	126.33± ±7.34	1.362± ±0.148	0.84± ±0.07	78.30± ±63.36	38.75± ±21.85	7.04± ±4.82

Таблица 4

Средние значения и отклонение показателей
после проведения прекондиционирования

	Пульс, уд/мин	SYS АД, мм.рт.ст.	SampEn	DFA	VLF	LF	HF
Среднее по выборке	77.81± ±5.34	120.00± ±5.32	1.364± ±0.161	0.87± ±0.06	196.84± ±98.48	97.77± ±37.66	21.69± ±6.37
Среднее по женщинам	74.34± ±10.42	121.67± ±4.25	1.408± ±0.169	0.88± ±0.06	201.08± ±121.02	97.91± ±45.91	30.28± ±9.01
Среднее по мужчинам	80.12± ±5.61	118.89± ±8.58	1.315± ±0.166	0.87± ±0.10	194.02± ±148.91	97.68± ±57.08	15.97± ±6.73

В предыдущих исследованиях получены определенные закономерности изменения нейровегетативного обеспечения у здоровых молодых людей при RIPC: урежение ритма сердца, некоторое преобладание вагусной активности, значительное увеличение показателей спектра ВРС – VLF и LF [1]. Эти изменения развивались в первые часы после ишемии и реперфузии, однако не давали полного ответа о механизмах положительного действия RIPC, так как было показано изменение биохимических процессов в тканях и крови после прекондиционирования. Исследования энтропийных показателей после прекондиционирования давали неоднозначный результат. В связи с этим были проведены исследования молодых людей, включая контрольную группу. Получены следующие результаты в динамике спектральных показателей ВРС с нагрузкой малой интенсивности (seven-test и гипервентиляция) и влияние RIPC на ортостаз (см. рис. 4). Результаты исследований показывают, что, несмотря

на значительные изменения спектральных характеристик, показатели энтропии при прекондиционировании у молодых людей не давали достоверных изменений. Эти результаты, прежде всего, связаны с низкой чувствительностью энтропийных показателей к изменениям амплитудных характеристик ВРС, то есть тех характеристик, которые являлись ведущими в динамике положительного действия RIPC.

Обсуждение

Проблемы практических приложений нелинейных показателей variability ритма сердца в медицинских исследованиях, прежде всего, связаны с совершенно различным информационным содержанием этих показателей, которые они отражают. В модельных исследованиях показатели энтропии слабо связаны с энергетикой колебательных процессов и больше связаны со структурой ВРС. На практике эти два процесса тесно взаимосвязаны. В то же время DFA связан с динамикой изменения амплитудных значений ВРС. Богатство спектральной структуры ВРС, сочетается с высокой энергетикой и удовлетворительными адаптационными свойствами организма. И наоборот, тяжелое состояние больного или отрицательная динамика приводит не только к депрессии волновых процессов и их спектральной структуры, но и к депрессии показателей энтропии, которые чаще наблюдаются при сахарном диабете, осложненном полинейропатиями.

Отсутствие чувствительности энтропии к амплитудным и мощностным изменениям спектральных показателей ВРС по данным модельных исследований не дает возможность использовать энтропийные показатели в случаях, когда изменения амплитуды ВРС являются основным информативным показателем важных физиологических процессов или реакций ВРС, например, в случаях прекондиционирования.

Устойчивая симпато-адреналовая активация, как правило, является отрицательным показателем функционального состояния человека, которая ведет к резкому психоэмоциональному напряжению, повышению АД и может приводить к инсультам или инфарктам миокарда. Эта активация ведет к снижению показателей энтропии и спектральных значений ВРС [49]. Повышение резистентности организма к стрессовым нагрузкам и защите сердца и сосудов мозга наблюдается при каскаде ишемии-реперфузии конечностей (RIPC). Механизм этого явления не ясен. Наши исследования показали неоднозначный механизм этого воздействия, имеющие центральные и периферические аспекты вегетативного обеспечения [1]. Одним из интересных явлений RIPC является повышение мощности диапазона VLF спектра ВРС и урежения пульса, которые слабо отражаются в показателях энтропии. Эти информационные ограничения энтропии ВРС также отмечены в ряде исследований [50, 51].

Вместе с тем индивидуальный анализ нарушений нейровегетативной регуляции у пациентов с вегетососудистой дистонией (дисавтономией) даёт развернутую картину физиологических механизмов, дополненных изменениями показателей энтропии.

Энтропия отражает полиморфизм структуры ВРС, в частности, при сравнении здоровых молодых испытуемых и лиц с устойчивыми изменениями спектрального профиля.

Показатели энтропии снижаются от здоровых испытуемых, имевших наиболее высокие уровни энтропии (1.99), к лицам с доминированием дыхательных ритмов (1.7), далее – к 10-секундным ритмам (1.59) и далее – к волновой депрессии (0.45). То есть падение энтропии ВРС от богатой и многообразной спектральной структуры ВРС у молодых здоровых лиц к лицам, имеющим устойчивые 10-секундные ритмы и далее к лицам, имеющим волновую депрессию ВРС.

Создаётся впечатление, что значительное снижение энтропии ВРС чаще сопровождается выраженными клиническими проявлениями отрицательного прогноза болезни или её отрицательной динамики. Низкие показатели энтропии в сочетании со снижением вагусной активности (HF ВРС) сопутствуют поражению вегетативной нервной системы при сахарном диабете и формированию полинейропатии.

Могут ли показатели энтропии самостоятельно указывать на состояние здоровья или болезнь? Клинический опыт показывает о необходимости комплексной оценки состояния организма и прогноза развития патологии, прежде всего, в рамках нейрокардиальных моделей [52, 53].

Критическая оценка информативности энтропии в биологических системах была высказана известным биофизиком Г.Р. Иваницким в работе «XXI век, что такое жизнь с точки зрения физики» (2010), посвященной юбилею выхода книги Шредингера с аналогичным названием. В ней он утверждает: «энтропия – это слишком грубый усредненный параметр, для того чтобы с её помощью можно было бы охарактеризовать движение и развитие живых систем» [54].

Многочисленные медицинские наблюдения в сочетании с энтропийными характеристиками ВРС дают неоднозначные результаты в их клинической эффективности. Уровень энтропии критичен к снижению мощности колебательного процесса ВРС, несмотря на то, что модельные исследования говорят о том, что они независимы. Объяснение этого явления лежит в рамках физиологических закономерностей.

Снижение мощности колебательных процессов ВРС (HF, LF, VLF) и реактивности влечет за собой упрощение структуры ВРС, что влияет на энтропийные показатели.

Уровень тяжести патологии проявлялся как в энергетическом коллапсе, с одной стороны, так и в уменьшении сложности структуры, с другой.

Использование нелинейных показателей в характеристике физиологических систем имеет два аспекта: 1) повышение эффективности конкретных прогностических, диагностических показателей при той или иной патологии; 2) изменение общетеоретического взгляда на устойчивое функционирование организма и его систем на внешние воздействия и онтогенез.

Повышение диагностической эффективности энтропийных показателей ВРС требует совершенствования методов диагностики и поиска взаимосвязей с физиологическими и медицинскими признаками.

Заявление о конфликте интересов

Авторы заявляют что настоящее исследование было проведено в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальные конфликты интересов.

Библиографический список

1. Флейшман А. Н., Сулейман М.С., Шумейко Н.И., Халиулин И.Г. и др. Нейрогенные механизмы дистантного ишемического прекодиционирования у молодых здоровых людей // Сборник научных трудов VII Всероссийского симпозиума и V Школы-семинара с международным участием. Новокузнецк, 2015. С. 24–40.
2. Флейшман А.Н. и др. Ортостатическая тахикардия: диагностическое и прогностическое значение Very Low Frequency variability ритма сердца // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13, № 4.
3. Task Force of the European Society of Cardiology et al. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Eur Heart J*. 1996. Vol. 17. P. 354–381.
4. *Sassi R. et al.* Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society // *Europace*. 2015. euv015.
5. *Lipsitz L.A., Goldberger A.L.* Loss of 'complexity' and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence // *Jama*. 1992. Vol. 267, N 13. P. 1806–1809.
6. *Hardstone R. et al.* Detrended fluctuation analysis: A scale-free view on neuronal oscillations // *Scale-free Dynamics and Critical Phenomena in Cortical Activity*. 2012. P. 75.
7. *Mandelbrot B.B., Wallis J.R.* Computer experiments with fractional Gaussian noises: Part 2, rescaled ranges and spectra // *Water resources research*. 1969. Vol. 5, N 1. P. 242–259.
8. *Peng C.-K., Hausdorff J.M., Goldberger A.L.* Fractal mechanisms in neural control: Human heartbeat and gait dynamics in health and disease // In: *Self-Organized Biological Dynamics and Nonlinear Control* / Ed. J. Walleczek. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
9. <https://www.physionet.org/tutorials/fmnc/node3.html>
10. *Fang Wang, Qingju Fan, and H. Eugene Stanley.* Multiscale multifractal detrended-fluctuation analysis of two-dimensional surfaces // *Phys. Rev. E*. 2016. Vol. 93. 042213.
11. *Goldberger A.L. et al.* Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002. Vol. 99, suppl 1. P. 2466–2472.
12. *Francis Darrel P., Willson K., Georgiadou P. et al.* Physiological basis of fractal complexity properties of heart rate variability in man // *J. Physiol*. 2002. Vol. 542, N 2. P. 619–629.
13. *Rojo-Álvarez J.L. et al.* Analysis of physiological meaning of detrended fluctuation analysis in heart rate variability using a lumped parameter model // *Computers in Cardiology. IEEE*. 2007. P. 25–28.
14. *West B.J.* Fractal physiology and the fractional calculus: a perspective // *Frontiers in physiology*. 2010. Vol. 1. P. 12.

15. *Ihlen E.A.F.* Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in Matlab //Fractal Analyses: Statistical And Methodological Innovations And Best Practices. 2012. P. 97.
16. *Eke A. et al.* Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals //Physiological measurement. 2002. Vol. 23, N 1. P. R1.
17. *Pincus S.* Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure //Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science. 1995. Vol. 5, N 1. P. 110–117.
18. *Richman J.S., Moorman J.R.* Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy //American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2000. Vol. 278, N 6. H2039-H2049.
19. *Costa M., Goldberger A.L., Peng C.K.* Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series //Physical review letters. 2002. Vol. 89, N 6. 068102.
20. *Costa M., Goldberger A. L., Peng C. K.* Multiscale entropy analysis of biological signals //Physical review E. 2005. Vol. 71. N 2. P. 021906.
21. *Costa M.D., Goldberger A.L.* Generalized multiscale entropy analysis: application to quantifying the complex volatility of human heartbeat time series //Entropy. 2015. Vol. 17, N 3. P. 1197–1203.
22. *Singh B., Bharti N.* Software tools for heart rate variability analysis //International Journal of Recent Scientific Research. 2015. Vol. 6, N 4. P. 3501–3506.
23. *Aktaruzzaman M., Sassi R.* Parametric estimation of sample entropy in heart rate variability analysis //Biomedical Signal Processing and Control. 2014. Vol. 14. P. 141–147.
24. *Zhang Y.C.* Complexity and 1/f noise. A phase space approach //Journal de Physique I. 1991. Vol. 1, N 7. P. 971–977.
25. *Gorban A.N.* Basic types of coarse-graining //Model Reduction and Coarse-Graining Approaches for Multiscale Phenomena. Springer Berlin Heidelberg, 2006. P. 117–176.
26. *Gorban A.N. et al.* Ehrenfest's argument extended to a formalism of nonequilibrium thermodynamics //Physical Review E. 2001. Vol. 63, N 6. 066124.
27. *Ehrenfest P., Ehrenfest T.* The conceptual foundations of the statistical approach in mechanics. Courier Corporation, 2002.
28. *Ji L. et al.* Analysis of short-term heart rate and diastolic period variability using a refined fuzzy entropy method //Biomedical engineering online. 2015. Vol. 14, N 1. P. 1.
29. *Ho Y.L. et al.* The prognostic value of non-linear analysis of heart rate variability in patients with congestive heart failure-a pilot study of multiscale entropy //PloS one. 2011. Vol. 6, N 4. e18699.
30. *Norris P.R., Stein P.K., Morris J.A.* Reduced heart rate multiscale entropy predicts death in critical illness: a study of physiologic complexity in 285 trauma patients //Journal of critical care. 2008. Vol. 23, N 3. P. 399–405.
31. *Tarvainen M.P. et al.* Complexity of heart rate variability in type 2 diabetes-effect of hyperglycemia // 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, 2013. P. 5558–5561.

32. *Minassian A. et al.* Heart rate variability characteristics in a large group of active-duty marines and relationship to posttraumatic stress // *Psychosomatic medicine*. 2014. Vol. 76, N 4. P. 292.
33. *Cancio L.C. et al.* Combat casualties undergoing lifesaving interventions have decreased heart rate complexity at multiple time scales // *Journal of critical care*. 2013. Vol. 28, N 6. P. 1093–1098.
34. *Young H., Benton D.* We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood // *Scientific reports*. 2015. Vol. 5.
35. *Гончар И.А. и др.* Энтропия сердечного ритма – предиктор функционального исхода парциального инфаркта мозга в бассейне сонных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Медицинские новости*. 2015. №1. С.41–46.
36. *Wessel N. et al.* Entropy measures in heart rate variability data // *International Symposium on Medical Data Analysis* // Springer Berlin Heidelberg. 2000. Pp. 78–87.
37. *Bienertová-Vašku J. et al.* Calculating Stress: From Entropy to a Thermodynamic Concept of Health and Disease // *PloS one*. 2016. Vol. 11, N 1. e0146667.
38. *McEwen B.S.* Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998. Vol. 840, N 1. P. 33–44.
39. *Ganzel B.L., Morris P.A., Wethington E.* Allostasis and the human brain: Integrating models of stress from the social and life sciences // *Psychological review*. 2010. Vol. 117, N 1. P. 134.
40. *Куприянов Р.В., Жданов Р.И.* Стресс и аллостаз: проблемы, перспективы и взаимосвязь // *Журнал Высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова*. 2014. Вып. 64, № 1. С. 21–31.
41. *Sterling P.* Allostasis: a model of predictive regulation // *Physiology & behavior*. 2012. Vol. 106, N 1. P. 5–15.
42. *Флейшман А.Н.* Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: Нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009.
43. *Флейшман А.Н.* Медленные колебания гемодинамики: Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск: Сиб. предприятие РАН, 1999. 264 с.
44. *Anishchenko V.S. et al.* Comparative analysis of methods for classifying the cardiovascular system's states under stress // *Critical ReviewsTM in Biomedical Engineering*. 2001. Vol. 29, N 3.
45. *McEwen B.S., Gianaros P.J.* Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010. Vol. 1186, N 1. P. 190–222.
46. *Долецкий А.Н.* Выраженность взаимосвязей сверхмедленных колебательных процессов в организме в качестве интегральной характеристики адаптации человека // *Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки*. 2014. № 4.
47. *Rebeca Goya Esteban.* Heart rate variability characterization using entropy measures. Dissertation submitted to the FEUP, Universidade do Porto in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science in Biomedical Engineering. 2008.

48. Манило Л.А., Зозуля Е.П. Исследование возможности применения аппроксимированной энтропии для анализа биосигналов // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ». 2007. С. 3–9.
49. Silva L.E.V. et al. Multiscale entropy analysis of heart rate variability in heart failure, hypertensive and sinoaortic-denervated rats: Classical and refined approaches // American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2016. С. ajpregu. 00076.
50. Weippert M. et al. Sample entropy and traditional measures of heart rate dynamics reveal different modes of cardiovascular control during low intensity exercise // Entropy. 2014. Vol. 16, N 11. P. 5698–5711.
51. Al-Angari H.M., Sahakian A.V. Use of sample entropy approach to study heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome //IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 2007. Vol. 54, N 10. P. 1900–1904.
52. Thayer J.F., Lane R.D. Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2009. Vol. 33, N 2. P. 81–88.
53. Vargas B. et al. What Can Biosignal Entropy Tell Us About Health and Disease? Applications in Some Clinical Fields //Nonlinear dynamics, psychology, and life sciences. 2015. Vol. 19, N 4. P. 419–436.
54. Иваницкий Г.П. XXI век: что такое жизнь с точки зрения физики // Успехи физических наук. 2010. Т. 180, №. 4. С. 337–369.

Поступила в редакцию 3.10.2016

ENTROPY AND DFA OF HEART RATE VARIABILITY IN REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING, ORTHOSTATIC TEST IN HEALTHY YOUNG SUBJECTS AND IN INDIVIDUALS WITH CHANGES IN AUTONOMIC REGULATION OF CARDIODYNAMICS

*A. N. Fleishman¹, T. V. Korablina², E. S. Smagina²,
S. A. Petrovskiy¹, D. E. Ioven², A. A. Neretin^{1,2}*

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational diseases
Kutuzova, 23, 654041 Kemerovo region, Novokuznetsk, Russia

²Siberian State Industrial University

Kirova, 42, 654041 Kemerovo region, Novokuznetsk, Russia
E-mail: anf937@mail.ru, kortv07@bk.ru, smagina.katya2911@gmail.com,
staspetrovskiy@yandex.ru, exhiit@gmail.com, hawktrike@gmail.com

There was conducted the research of comparative physiological assessment in nonlinear analysis methods of heart rate variability (HRV): the approximate entropy (ApEn), sample entropy (SampEn), multiscale entropy (MSE) and detrended fluctuation analysis (DFA) in case of remote ischemic preconditioning (RIPC) and orthostatic test both in healthy young subjects and individuals with autonomic regulation imbalance. The purpose of this work was to raise awareness of the researches as well as disclosing the mechanisms of non-pharmacological methods in heart and brain protection from damage and stress.

The main tasks included: 1) a model study of the relations between amplitude and structural HRV features regarding the entropy indexes and DFA; 2) a comparative study in the properties of ApEn, SampEn, MSE of heart rate variability (HRV); 3) the research of many features of

entropy and DFA indicators of HRV in the context of RIPC, orthostatic test and autonomic regulation changes.

The artificially generated wave signals were used in the model studies. It was revealed that the changes in amplitude and power of the oscillatory processes were not associated with entropy indicators. The results of the model research were extrapolated to the data of HRV and heart rate.

During comparative studies of ApEn, SampEn, MSE there was defined the optimum length indicators (m) of the compared sequences in the studied time series. The acceptable deviation of the resulting parameter r for ApEn, SampEn, MSE, a scaling factor for MSE, as well as the advantages and disadvantages of different methods in the analysis of entropy of HRV.

Physiological applications of the developed methods were studied in 34 subjects of young age (19–25 years) in the dynamic load tests within RIPC and in 75 individuals with altered autonomic regulation. We evaluated the effects of RIPC to orthostatic test. The indicators of the functional state were represented by ten indexes of HRV spectra, heart rate, blood pressure and nonlinear dynamics (ApEn, SampEn, MSE, DFA). The results were compared to the dynamics of the spectral parameters during SHAM procedure. The significance of differences was assessed based on paired Student's t -test.

In dynamics of the load tests as well as orthostatic test the reactive changes in the structure of cardiodynamics were best reflected in the indicators of SampEn and MSE whereas ApEn didn't do as well. Moreover, the changes in the indices of entropy and DFA had the opposite direction during orthostatic test.

It was established that ApEn, SampEn and MSE can suppress noise. These properties were expressed in a form of increased information value for prognostic criteria in changes of autonomic profile, namely, in cases of isolated decrease in LF and HF and increase in heart rate, which were previously regarded as contradictory criteria of energy deficit states. A marked reduction in entropy of HRV increased the validity of negative prognosis for the patients suffering from diabetes mellitus or polyneuropathy.

The absence of a direct dependence of the entropy indicators in the oscillatory processes power of HRV will reduce the information value in indices of entropy regarding the assessment of cardiodynamics in RIPC, because the strengthening in the power of HRV is one of the leading signs for positive dynamics in RIPC.

The study results interpretation was based on the capabilities of modern research methods and new theoretical views on the body functioning and transition process from health to disease.

Ключевые слова: Approximate entropy, multiscale entropy, sample entropy, remote ischemic preconditioning, heart rate variability, orthostatic test, detrended fluctuation analysis.

DOI: 10.18500/0869-6632-2016-24-5-37-61

Paper reference: Fleishman A.N., Korablina T.V., Smagina E.S., Petrovskiy S.A., Ioven D.E., Neretin A.A. Entropy and DFA of heart rate variability in remote ischemic preconditioning, orthostatic test in healthy young subjects and in individuals with changes in autonomic regulation of cardiodynamics // *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2016. Vol. 24. Issue 5. P. 37–61.

References

1. *Fleishman A.N., Suleiman M.S., Shumeyko N.I. Khaliulin I.G., et al.* Neurogenic mechanisms of remote ischemic preconditioning in young healthy people // *Sbornik nauchnyh trudov VII Vserossijskogo simpoziuma i V Shkoly-seminara s mezhdunarodnym uchastiem*. Novokuznetsk, 2015. P. 24 – 40. (In Russian).
2. *Fleishman A.N. et al.* Orthostatic tachycardia: diagnostic and prognostic value of Very Low Frequency of heart rate variability // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2014. Vol. 13, N. 4. (In Russian).

3. Task Force of the European Society of Cardiology et al. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Eur Heart J*. 1996. Vol. 17. P. 354–381.
4. *Sassi R. et al.* Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society // *Europace*. 2015. euv015.
5. *Lipsitz L.A., Goldberger A.L.* Loss of 'complexity' and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence // *Jama*. 1992. Vol. 267, N 13. P. 1806–1809.
6. *Hardstone R. et al.* Detrended fluctuation analysis: A scale-free view on neuronal oscillations // *Scale-free Dynamics and Critical Phenomena in Cortical Activity*. 2012. P. 75.
7. *Mandelbrot B.B., Wallis J.R.* Computer experiments with fractional Gaussian noises: Part 2. Rescaled ranges and spectra // *Water resources research*. 1969. Vol. 5, N 1. P. 242–259.
8. *Peng C.-K., Hausdorff J.M., Goldberger A.L.* Fractal mechanisms in neural control: Human heartbeat and gait dynamics in health and disease // In: *Self-Organized Biological Dynamics and Nonlinear Control* / Ed. J. Walleczek. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
9. <https://www.physionet.org/tutorials/fmnc/node3.html>
10. *Fang Wang, Qingju Fan, and H. Eugene Stanley.* Multiscale multifractal detrended-fluctuation analysis of two-dimensional surfaces // *Phys. Rev. E*. 2016. Vol. 93. 042213.
11. *Goldberger A.L. et al.* Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002. Vol. 99, suppl 1. P. 2466–2472.
12. *Francis Darrel P., Willson K., Georgiadou P. et al.* Physiological basis of fractal complexity properties of heart rate variability in man // *J. Physiol*. 2002. Vol. 542, N 2. P. 619–629.
13. *Rojo-Álvarez J.L. et al.* Analysis of physiological meaning of detrended fluctuation analysis in heart rate variability using a lumped parameter model // *Computers in Cardiology. IEEE*. 2007. P. 25–28.
14. *West B.J.* Fractal physiology and the fractional calculus: a perspective // *Frontiers in physiology*. 2010. Vol. 1. P. 12.
15. *Ihlen E.A.F.* Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in Matlab // *Fractal Analyses: Statistical And Methodological Innovations And Best Practices*. 2012. P. 97.
16. *Eke A. et al.* Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals // *Physiological measurement*. 2002. Vol. 23, N 1. P. R1.
17. *Pincus S.* Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 1995. Vol. 5, N 1. P. 110–117.
18. *Richman J.S., Moorman J.R.* Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000. Vol. 278, N 6. H2039-H2049.

19. *Costa M., Goldberger A.L., Peng C.K.* Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series //Physical review letters. 2002. Vol. 89, N 6. 068102.
20. *Costa M., Goldberger A. L., Peng C. K.* Multiscale entropy analysis of biological signals //Physical review E. 2005. Vol. 71. N 2. P. 021906.
21. *Costa M.D., Goldberger A.L.* Generalized multiscale entropy analysis: application to quantifying the complex volatility of human heartbeat time series //Entropy. 2015. Vol. 17, N 3. P. 1197–1203.
22. *Singh B., Bharti N.* Software tools for heart rate variability analysis //International Journal of Recent Scientific Research. 2015. Vol. 6, N 4. P. 3501–3506.
23. *Aktaruzzaman M., Sassi R.* Parametric estimation of sample entropy in heart rate variability analysis //Biomedical Signal Processing and Control. 2014. Vol. 14. P. 141–147.
24. *Zhang Y.C.* Complexity and $1/f$ noise. A phase space approach // Journal de Physique I. 1991. Vol. 1, N 7. P. 971–977.
25. *Gorban A.N.* Basic types of coarse-graining //Model Reduction and Coarse-Graining Approaches for Multiscale Phenomena. Springer Berlin Heidelberg, 2006. P. 117–176.
26. *Gorban A.N. et al.* Ehrenfest's argument extended to a formalism of nonequilibrium thermodynamics //Physical Review E. 2001. Vol. 63, N 6. 066124.
27. *Ehrenfest P., Ehrenfest T.* The conceptual foundations of the statistical approach in mechanics. Courier Corporation, 2002.
28. *Ji L. et al.* Analysis of short-term heart rate and diastolic period variability using a refined fuzzy entropy method //Biomedical engineering online. 2015. Vol. 14, N 1. P. 1.
29. *Ho Y.L. et al.* The prognostic value of non-linear analysis of heart rate variability in patients with congestive heart failure—a pilot study of multiscale entropy //PloS one. 2011. Vol. 6, N 4. e18699.
30. *Norris P.R., Stein P.K., Morris J.A.* Reduced heart rate multiscale entropy predicts death in critical illness: a study of physiologic complexity in 285 trauma patients //Journal of critical care. 2008. Vol. 23, N 3. P. 399–405.
31. *Tarvainen M.P. et al.* Complexity of heart rate variability in type 2 diabetes—effect of hyperglycemia //2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). IEEE, 2013. P. 5558–5561.
32. *Minassian A. et al.* Heart rate variability characteristics in a large group of active-duty marines and relationship to posttraumatic stress //Psychosomatic medicine. 2014. Vol. 76, N 4. P. 292.
33. *Cancio L.C. et al.* Combat casualties undergoing lifesaving interventions have decreased heart rate complexity at multiple time scales //Journal of critical care. 2013. Vol. 28, N 6. P. 1093–1098.
34. *Young H., Benton D.* We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood //Scientific reports. 2015. Vol. 5.
35. *Gonchar I.A., et al.* Entropy of heart rate is a predictor of the functional outcome in partial cerebral infarction in blood-pool of carotid arteries in patients with atrial fibrillation //Meditsinskie novosti. 2015. N1. P.41–46 (In Russian).
36. *Wessel N. et al.* Entropy measures in heart rate variability data //International Sym-

- posium on Medical Data Analysis // Springer Berlin Heidelberg. 2000. P. 78–87.
37. *Bienertová-Vašku J. et al.* Calculating Stress: From Entropy to a Thermodynamic Concept of Health and Disease // *PloS one*. 2016. Vol. 11, N 1. e0146667.
 38. *McEwen B.S.* Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998. Vol. 840, N 1. P. 33–44.
 39. *Ganzel B.L., Morris P.A., Wethington E.* Allostasis and the human brain: Integrating models of stress from the social and life sciences // *Psychological review*. 2010. Vol. 117, N 1. P. 134.
 40. *Kupriianov R.V., Zhdanov R.I.* Stress and allostasis: Problems, outlooks and relationships // *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 2014. Vol. 64, N 1. P. 21–31. (In Russian).
 41. *Sterling P.* Allostasis: a model of predictive regulation // *Physiology & behavior*. 2012. Vol. 106, N 1. Pp. 5–15.
 42. *Fleishman A.N.* Heart Rate Variability and Slow Oscillations in Hemodynamics: Nonlinear Phenomena in Clinical Practice. Novosibirsk: Publishing house of SB RAS, 2009 (in Russian).
 43. *Fleishman A.N.* Slow Oscillations of Hemodynamics. Theory, Practical Application in Clinical Medicine and Prevention. Novosibirsk: Sib. predpriyat'ie RAN, 1999 (in Russian).
 44. *Anishchenko V.S. et al.* Comparative analysis of methods for classifying the cardiovascular system's states under stress // *Critical ReviewsTM in Biomedical Engineering*. 2001. Vol. 29, N 3.
 45. *McEwen B.S., Gianaros P.J.* Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010. Vol. 1186, N 1. Pp. 190–222.
 46. *Doletskiy A.N.* The intensity of the relationships of very slow oscillatory processes in the body as an integral characteristic of human adaptation // *Bulletin of Volgograd State University. Series 11: Natural sciences*. 2014. N 4 (in Russian).
 47. *Rebeca Goya Esteban.* Heart rate variability characterization using entropy measures. Dissertation submitted to the FEUP, Universidade do Porto in Partial Fulfillment of the requirements for the Degree of Master of Science in Biomedical Engineering. 2008.
 48. *Manilo L.A., Zozulya E.P.* Research of the possibility of using approximate entropy to analyze biosignals // *Bulletin of the Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University)*. 2007. P. 3–9. (In Russian).
 49. *Silva L.E.V. et al.* Multiscale entropy analysis of heart rate variability in heart failure, hypertensive and sinoaortic-denervated rats: classical and refined approaches // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016. C. ajpregu. 00076.2016.
 50. *Weippert M. et al.* Sample entropy and traditional measures of heart rate dynamics reveal different modes of cardiovascular control during low intensity exercise // *Entropy*. 2014. Vol. 16, N 11. P. 5698–5711.
 51. *Al-Angari H.M., Sahakian A.V.* Use of sample entropy approach to study heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2007. Vol. 54, N 10. P. 1900–1904.

52. *Thayer J.F., Lane R.D.* Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2009. Vol. 33, N 2. P. 81–88.
53. *Vargas B. et al.* What can biosignal entropy tell us about health and disease? Applications in some clinical fields // *Nonlinear dynamics, psychology, and life sciences*. 2015. Vol. 19, N 4. P. 419–436.
54. *Ivanitskii G.R.* 21st century: What is life from the perspective of physics? // *Physics-Usp*. 2010. Vol.53. P.327–356.

Арнольд Наумович Флейшман – родился в Омске (1937). Окончил Омский медицинский институт (1960). Защитил кандидатскую диссертацию в Институте нейрохирургии им. Бурденко АМН (Москва, 1972), посвященную нейрофизиологической диагностике родовой черепно-мозговой травмы. С 1973 года – старший научный сотрудник Новосибирского НИИТО. В 1977 году организовал и возглавил лабораторию прикладной физиологии НИИ КППЗ СО РАМН. Защитил докторскую диссертацию, посвященную медленным колебательным процессам гемодинамики (2000). Под руководством А.Н. Флейшмана выполнено 6 крупных научных исследовательских тем СО АМН, результаты одной из которых получили всесоюзное внедрение. Автор более 200 печатных работ, в том числе 2 монографии, 6 патентов. Заслуженный деятель науки и образования РАЕН, невролог, эпилептолог, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории физиологии медленных волновых процессов. Член международного общества «Society for Chaos Theory on Psychology and Life Sciences» (с 2011 года). Участник международных конференций, симпозиумов в Праге (Чехия), Комо (Италия), Йена и Берлин (Германия), Белград (Сербия). Под руководством А.Н. Флейшмана защищено 3 кандидатские диссертации и готовится к защите еще 3 кандидатские и одна докторская. Является организатором 6 всероссийских конференций с международным участием, посвященных медленным колебательным процессам в организме человека и теоретическим и практическим аспектам нелинейной динамики в физиологии и медицине. В 2004 году решением Коллегии экспертов Американского биографического института А.Н. Флейшман признан ЧЕЛОВЕКОМ ГОДА-2004. Научная биография внесена в издание *Professional Contemporary Who's who 2004–2005 гг.*, в издании этого же института. 2007 – Международная награда: Золотая медаль для России Флейшману А.Н. за вклад в международное сотрудничество и научные достижения (февраль 2007, Американский Биографический Институт).



654007 Кемеровская область, Новокузнецк, ул. Кутузова, 23
 НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН
 E-mail: anf937@mail.ru
 Сайт: www.neiomed-nk.ru

Кораблина Татьяна Валентиновна - окончила Новосибирский электротехнический институт (1987). Один год работала в Институте теоретической и прикладной механики СО РАН СССР. С 1988 года по настоящее время работает в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального обучения «Сибирский государственный индустриальный университет» на кафедре систем информатики и управления. В 1998 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата технических наук «Имитация и прогноз рядов данных с многовариантной динамикой при автоматизации металлургических объектов», в 2001 году присвоено ученое звание доцента. Автор более 70 научных и 33 учебно-методических работ.



654007 Кемеровская область, Новокузнецк, ул. Бардина, 25
 Сибирский государственный индустриальный университет
 E-mail: kortv07@bk.ru
 Сайт: www.sibsiu.ru



Смагина Екатерина Сергеевна – родилась в 1994 году. Окончила Сибирский государственный индустриальный университет по программе бакалавриата «Прикладная информатика». Тема выпускной квалификационной работы «Исследование методов анализа энтропии variability ритма сердца для оценки функционального состояния человека», выполненная на базе лаборатории физиологии медленноволновых процессов НИИ КППГЗ. В настоящее время проходит обучение по программе магистратуры «Прикладная информатика», профиль: «Корпоративные информационные системы».

654007 Кемеровская область, Новокузнецк, ул. Бардина, 25
СибГИУ, Сибирский государственный индустриальный университет
E-mail: smagina.katya2911@gmail.com
Сайт: www.sibsiu.ru



Петровский Станислав Альфредович – родился в Новокузнецке (1987), окончил Санкт-Петербургский институт внешнеэкономических связей экономики и права (2010). После окончания ИВЭСЭП работает младшим научным сотрудником в НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний. Участник международного симпозиума по нейрокардиологии «Neurocard – 2013» (Сербия).

654007 Кемеровская область, Новокузнецк, ул. Кутузова, 23
НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН
E-mail: staspetrovskiy@yandex.ru
Сайт: www.neiromed-nk.ru



Иовин Денис Евгеньевич – родился в 1995 году, окончил ФГБОУ ВО «Сибирский государственный индустриальный университет» по программе бакалавриата «Прикладная информатика» (2016). Тема выпускной квалификационной работы «Исследование механизмов прекондиционирования методами спектрального анализа variability ритма сердца у молодых людей», выполненная на базе лаборатории физиологии медленноволновых процессов НИИ КППГЗ. В настоящее время проходит обучение по программе магистратуры «Прикладная информатика», профиль «Корпоративные информационные системы».

654007 Кемеровская область, Новокузнецк, ул. Бардина, 25
Сибирский государственный индустриальный университет
E-mail: exhiit@gmail.com
Сайт: www.sibsiu.ru



Неретин Артём Андреевич – родился в 1994 году. Окончил ФГБОУ ВО «Сибирский государственный индустриальный университет» по программе бакалавриата «Прикладная информатика» (2016). Тема выпускной квалификационной работы «Автоматизированная информационная система с модулем медицинской онлайн-консультации», выполненная на базе лаборатории физиологии медленноволновых процессов НИИ КППГЗ. В настоящее время проходит обучение по программе магистратуры «Прикладная информатика», профиль «Корпоративные информационные системы». С 2015 года работает инженером в лаборатории физиологии медленноволновых процессов НИИ КППГЗ. Опубликовано три научных статьи.

654007 Кемеровская область, Новокузнецк, ул. Бардина, 25
Сибирский государственный индустриальный университет
E-mail: hawktrike@gmail.com
Сайт: www.neiromed-nk.ru