



Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2024. Т. 32, № 2  
Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Applied Nonlinear Dynamics. 2024;32(2)

Научная статья  
УДК 530.182

DOI: 10.18500/0869-6632-003093  
EDN: PKSHOK

### Анализ синхронизации между временными рядами, полученными от анестезированных крыс во время болевого воздействия\*

О. Е. Дик

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия  
E-mail: [✉dickviola@gmail.com](mailto:dickviola@gmail.com)

Поступила в редакцию 10.08.2023, принята к публикации 9.11.2023,  
опубликована онлайн 9.02.2024, опубликована 29.03.2024

**Аннотация.** Цель настоящей работы — определение возможности обнаружения изменений во взаимосвязях между такими физиологическими ритмами, как активность нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга, колебания артериального давления и дыхания наркотизированных крыс до и во время развития патологического состояния, связанного с болевым колоректальным растяжением. Это растяжение имитирует боль, локализуемую в нижней части живота у пациентов с синдромом раздраженной кишки, и сопровождается реакциями нейронов мозга, флуктуациями артериального давления и дыхания. Анализ изменений во взаимосвязях указанных ритмов состоял в выявлении фазовой синхронизации между временными рядами вариабельности интервалов нейрональной активности и вариабельности интервалов артериального давления на частоте дыхания до и во время болевого воздействия. **Методы.** Для решения этой задачи применен метод синхросжатого вейвлет-преобразования, позволяющий эффективно вычислять мгновенные частоты и фазы нестационарных сигналов. В качестве показателей синхронизации использованы значения индекса и длительности фазовой синхронизации как интервала времени, в течение которого значение индекса синхронизации близко к единице. **Результаты.** Установлено, что болевое воздействие обеспечивает подстройку частоты вариабельности нейрональной активности и возникновение синхронизации между этой активностью и вариабельностью артериального давления на частоте дыхания или вызывает подстройку частоты вариабельности артериального давления и возникновение синхронизации между вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания. Выявлено, что болевое воздействие повышает длительность фазовой синхронизации между вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания или уменьшает длительность фазовой синхронизации между вариабельностью нейрональной активности и ритмом дыхания. **Заключение.** Подробно исследовано влияние болевого колоректального растяжения на изменение параметров фазовой синхронизации между физиологическими ритмами у наркотизированных крыс.

**Ключевые слова:** синхросжатое вейвлет-преобразование, фазовая синхронизация, физиологические ритмы.

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках темы НИР № 0134-2019-0001.

**Для цитирования:** Дик О. Е. Анализ синхронизации между временными рядами, полученными от анестезированных крыс во время болевого воздействия // Известия вузов. ПНД. 2024. Т. 32, № 2. С. 209–222. DOI: 10.18500/0869-6632-003093. EDN: PKSHOK

Статья опубликована на условиях Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).

\*Работа публикуется по материалам доклада, сделанного на конференции «Нейроинформатика — 2023».

## Synchronization analysis of time series obtained from anesthetized rats during painful action\*

O. E. Dick

Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia  
E-mail: [✉ dickviola@gmail.com](mailto:dickviola@gmail.com)

Received 10.08.2023, accepted 9.11.2023, available online 9.02.2024,  
published 29.03.2024

**Abstract.** The purpose of this work is to determine the possibility of detecting changes in the relationships between such physiological rhythms as the activity of neurons in the reticular formation of the medulla oblongata, fluctuations in the blood pressure and respiration in anesthetized rats before and during the development of a pathological state associated with painful colorectal distension. This stretch mimics the pain localized in the lower abdomen in patients with irritable bowel syndrome and it is accompanied by responses of the brain neurons, fluctuations in the blood pressure and respiration. The analysis of changes in the relationships of these rhythms consisted in identifying phase synchronization between the time series of the variability of neuronal activity intervals and the variability of blood pressure intervals at the respiratory rate before and during pain exposure. **Methods.** To solve this problem, the synchrosqueezed wavelet transform method was applied, which makes it possible to effectively calculate the instantaneous frequencies and phases of non-stationary signals. As indicators of synchronization, we used the values of the index and the duration of phase synchronization as a time interval during which the value of the synchronization index is close to 1. **Results.** It has been established that the pain effect provides an adjustment of the frequency of the neuronal activity variability and the occurrence of synchronization between this activity and the blood pressure variability at the respiratory rate or causes an adjustment of the frequency of the blood pressure variability and the occurrence of synchronization between the blood pressure variability and the respiratory rhythm. It was found that the pain effect increases the duration of phase synchronization between the variability of the blood pressure and the respiratory rhythm or reduces the duration of phase synchronization between the variability of neuronal activity and the respiratory rhythm. **Conclusion.** The effect of painful colorectal distension on changes in the parameters of phase synchronization between physiological rhythms in anesthetized rats was studied in detail.

**Keywords:** synchrosqueezed wavelet transform, phase synchronization, physiological rhythms.

**Acknowledgements.** This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of Research Topics No. 0134-2019-0001.

**For citation:** Dick OE. Synchronization analysis of time series obtained from anesthetized rats during painful action. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*. 2024;32(2):209–222. DOI: 10.18500/0869-6632-003093

*This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).*

### Введение

Исследование переходов от несинхронизированного состояния к синхронизированному состоянию представляет определенный интерес для оценки степени нарушения управления в различных физических [1–4] и биологических [5–11] системах. Например, анализ синхронизации электрической активности в разных локусах мозга позволяет идентифицировать очаг эпилепсии у пациентов с фокальной формой эпилепсии [12]. Анализ синхронизации медленной компоненты сердечного ритма и колебаний сосудистого тонуса в исследованиях одновременных записей электрокардиограмм и фотоплетизмограмм имеет важное значение для выяснения функционального состояния вегетативной регуляции кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13–16]. Нарушения в сердечно-сосудистой системе после острого инфаркта миокарда могут вызывать уменьшение длительности синхронизации между колебаниями частоты сердечных сокращений и артериального давления [15, 16]. Снижение влияния механизмов контроля со стороны

\*The paper presents materials of a talk given at the conference “Neuroinformatics – 2023”.

нервной системы может приводить к изменению длительности синхронизации между дыхательной и сердечно-сосудистой системами [17, 18]. Таким образом, патологические состояния организма могут изменять синхронизованные взаимодействия различных физиологических систем.

В качестве патологического состояния в данной работе рассматривается абдоминальная боль, сопровождающая функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта человека, из которых наиболее распространенным является синдром раздраженной кишки. Предполагается, что в основе развития этого синдрома лежит взаимодействие стрессорного фактора и нарушений моторной активности кишечника за счет дисрегуляции в нейрональных сетях, обеспечивающих проведение и контроль ноцицептивных сигналов в системе желудочно-кишечный тракт – мозг – желудочно-кишечный тракт [19, 20].

Для изучения механизмов развития абдоминальной боли в физиологии используются эксперименты на наркотизированных животных, в которых ноцицептивное колоректальное растяжение имитирует боль, локализуемую в нижней части живота у пациентов с синдромом раздраженной кишки [19]. Это растяжение сопровождается у наркотизированных крыс реакциями нейронов висцеральных ядер ствола мозга, а также сокращениями брюшной мускулатуры и изменениями частоты сердечных сокращений и артериального давления [19, 20].

В связи с этим актуальным представляется анализ формирования реакций различных физиологических систем, то есть изменений ритмов сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем на возникновение абдоминальной боли. Это предполагает выяснение взаимодействия между вариабельностью артериального давления крови, ритмом дыхания и вариабельностью нейрональной активности мозга во время болевого воздействия. Для исследования такого взаимодействия важной является постановка задачи проведения анализа возможной синхронизации между паттернами этих физиологических ритмов, оценки параметров этой синхронизации до и во время болевого воздействия.

Для этого могут быть использованы различные подходы, связанные с анализом частотной и фазовой синхронизации нестационарных сигналов. Например, метод аналитического сигнала, включающий преобразование Гильберта [21], используется для выявления синхронизации между ритмами сердечно-сосудистой и дыхательной систем, то есть для изучения взаимодействия между ритмом дыхания, колебаниями артериального давления и вариабельностью R – R интервалов основного сердечного ритма [22–25].

Другим подходом является извлечение мгновенных частот и фаз на основе вейвлет-преобразования сигнала [26]. Этот подход применяется для анализа нейронных связей между различными областями мозга [27] и выявления синхронизации между ритмом дыхания и вариабельностью сердечного ритма [6–9].

Для повышения эффективности извлечения мгновенных частот и фаз из нестационарных экспериментальных данных с высоким уровнем шума существует метод синхросжатого вейвлет-преобразования [28]. Этот метод также используется для оценки динамики дыхания по ритму сердца [29, 30]. В работах [10, 11] этот метод применен для выявления мгновенных фаз и частот для последующего анализа фазовой синхронизации между ритмической фотостимуляцией и ответами мозга в виде электроэнцефалограмм у пациентов с гипертензией и начальными проявлениями умеренных когнитивных расстройств и без таких проявлений. В результате получены данные, позволяющие сделать заключение о том, что параметры синхронизации могут служить нейрофизиологическими маркерами нарушений когнитивных функций.

Таким образом, методы оценки степени фазовой синхронизации позволяют оценивать степень нарушения физиологических систем при различных патологиях.

Целью данной работы является выявление фазовой синхронизации между вариабельностью артериального давления крови и вариабельностью интервалов нейрональной активности нейронов вентролатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга анестезированных крыс на частоте дыхания до и во время болевого колоректального растяжения.

## 1. Методика

**1.1. Экспериментальные данные.** Анализируемые данные были предоставлены лабораторией кортико-висцеральной физиологии Института физиологии им. И. П. Павлова РАН и содержали колебания артериального давления, дыхания и нейрональной активности наркотизированных уретаном (1.5 мг/кг) 10 крыс до и во время болевой стимуляции. Эти данные были зарегистрированы в соответствии с Директивой Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС), а также требованиями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН (заключение № 02/24 от 24 февраля 2020).

Артериальное давление регистрировалось датчиком давления, расположенным в катетере, установленном в бедренной артерии (MLT0670, ADInstruments Ltd., Великобритания). Колебания дыхания определялись как колебания концентрации  $\text{CO}_2$ , измеренные на вдохе и на выдохе с помощью датчика, находящегося в эндотрахеальной трубке (CapnoScan End-Tidal  $\text{CO}_2$  Monitoring Modular System, USA). Нейрональная активность регистрировалась с помощью вольфрамового электрода (WPI, США), погруженного в область каудальной вентролатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга. Это было связано с тем, что именно в этой области продолговатого мозга обнаружены группы нейронов, отвечающие на болевое колоректальное растяжение [31].

Болевая стимуляция означала механическое растяжение колоректальной области толстой кишки с помощью резинового баллона в течение 60 секунд. Частота дискретизации составляла 10000 Гц.

Короткие фрагменты экспериментальных данных нейрональной активности, колебаний артериального давления и дыхания представлены на рис. 1, *a*, *b*, *e*; выделенные кривые

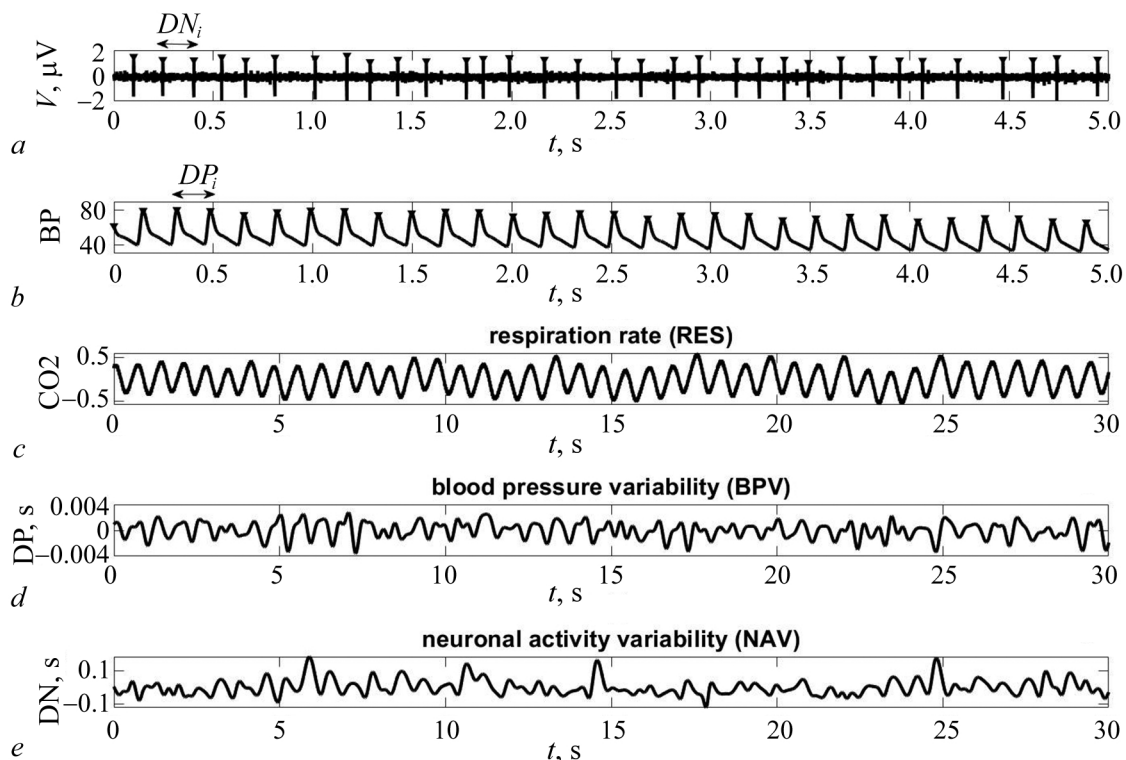


Рис. 1. Фрагменты данных: *a* — нейрональной активности; *b* — колебаний артериального давления; *c* — дыхания; *d* — кривые вариабельности артериального давления (BPV); *e* — вариабельности интервалов нейрональной активности (NAV). Интервалы  $DN_i$  и  $DP_i$  обозначены на фрагментах *a* и *b*

Fig. 1. Fragments of the datasets: *a* — the neuronal activity; *b* — the blood pressure fluctuations; *c* — respiratory oscillations; *d* — curves of the blood pressure variability (BPV); *e* — the neuronal activity variability (NAV). Intervals  $DN_i$  и  $DP_i$  are indicated in *a* and *b*

вариабельности интервалов нейрональной активности (NAV) и вариабельности интервалов артериального давления (BPV) показаны на рис. 1, *c*, *d*.

Эти кривые содержали последовательности временных интервалов между локальными максимумами исходных данных нейрональной активности и артериального давления. Полученные кривые были аппроксимированы кубическими сплайнами с передискретизацией до частоты 1000 Гц и удалением нелинейных трендов. Затем мы применили фильтрацию, удаляющую низкочастотные колебания (менее 1 Гц) в полученных кривых NAV и BPV, для анализа компонент этих кривых с основными частотами, близкими к частоте дыхательного ритма (RES).

**1.2. Оценка индекса фазовой синхронизации.** Алгоритм вычисления индекса фазовой синхронизации на основе синхросжатого вейвлетного преобразования [28] состоит из следующей последовательности процедур.

1. Построение проекции вейвлетного спектра  $|W_s(\omega_l, b)|^2$  анализируемого сигнала  $s(t)$  на плоскость  $(b, f)$ , где

$$W_s(f, b) = f \int_{-\infty}^{+\infty} s(t) \overline{\psi(f(t-b))} dt, \quad (1)$$

$f$  и  $b$  — частота и временной сдвиг; символ  $\overline{\psi(f(t-b))}$  означает комплексное сопряжение вейвлетной функции  $\psi(f(t-b))$ , полученной из материнского вейвлета Морле  $\psi(t)$  путем масштабирования и сдвига по времени [26]:

$$\psi(f(t-b)) = f \exp(i\omega_0 f(t-b)) \exp(-0.5 f^2 (t-b)^2). \quad (2)$$

2. Построение проекции синхросжатого вейвлетного спектра  $|T_s(\omega_l, b)|^2$  на плоскость  $(b, f)$ , где

$$T_s(f, b) = \frac{1}{\Delta\omega} \sum_{f_k}^{f_t} W_s(f_k, b) f_k^{3/2} \Delta f_k, \quad (3)$$

$\Delta f_k = f_k - f_{k-1}$ ,  $f_k$  удовлетворяет условию  $|\omega(f_k, b) - \omega_l| \leq \Delta\omega/2$ ,  $\omega_l$  —  $l$ th дискретная круговая частота, вычисляемая в соответствии с формулой

$$\omega_l = (l/n)F_s, \quad l = 1, \dots, n, \quad (4)$$

$F_s$  — частота дискретизации сигнала  $s(t)$ ,  $n$  — число масштабов, используемых при построении вейвлетного спектра,  $\Delta\omega = \omega_l - \omega_{l-1} = F_s/n$ .

3. Нахождение гребней (частотных компонент сигнала) путем решения задачи условной оптимизации поиска среди всех тех кривых, которые максимизируют коэффициенты синхросжатого вейвлетного преобразования [26]:

$$\omega_r(b) = \arg \max |T_s(\omega_l, b)|, \quad (5)$$

$$\omega_l \in [\omega_r(b) - \Delta\omega/2, \omega_r(b) + \Delta\omega/2]. \quad (6)$$

4. Вычисление мгновенных фаз и частот на основании найденных гребней  $\omega_r(b)$  в соответствии с формулами [32]

$$f_s(b) = \omega_r(b)/2\pi, \quad (7)$$

$$\phi_s(b) = \arg |T_s(\omega_r, b)|. \quad (8)$$

5. Вычисление соотношения мгновенных частот  $f_{s1}(b)/f_{s2}(b)$  и разности фаз для двух анализируемых сигналов

$$\Delta\phi_{n,m}(b) = (n\phi_{s1}(b) - m\phi_{s2}(b))/2\pi, \quad (9)$$

где  $n$  и  $m$  — целые числа.

6. В соответствии с [6] фазовая синхронизация порядка  $n : m$  определяется следующими условиями:

$$|\Delta\phi_{n,m}(b) - c| < \varepsilon_1, \quad (10)$$

$$|f_{s1}(b)/f_{s2}(b) - m/n| < \varepsilon_2, \quad (11)$$

где  $c$  — константа и  $\varepsilon_1 = 0.03$ ,  $\varepsilon_2 = 0.03$ , то есть в случае фазовой синхронизации мгновенная разность фаз колеблется вокруг постоянного значения  $c$ , а величина отношения мгновенных частот  $f_{s1}(b)/f_{s2}(b)$  изменяется вблизи значения  $m/n$ .

Усредненное по времени распределение энергии  $E_{SW}(f)$  синхросжатого вейвлетного спектра  $|T_s(f, b)|^2$  по частотам вычисляется в соответствии с формулой

$$E_{SW}(f) = \int_{t1}^{t2} |T_s(f, b)|^2 db. \quad (12)$$

Длительность фазовой синхронизации  $n : m$  между двумя временными рядами вычисляется как интервал времени  $\Delta t_{syn}$ , в течение которого значение индекса фазовой синхронизации, вычисляемое в соответствии с [33],

$$\gamma_{n,m} = \left| \sum_{j=1}^k \exp(2\pi\Delta\phi_{n,m}(b + j\Delta b/k)) \right|, \quad (13)$$

близко к 1.

Различия между средними значениями длительности фазовой синхронизации для двух групп данных до и во время болевой стимуляции в данной работе выявлялись по методу однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. При этом статистически значимые отличия между этими данными определялись на основании  $p < 0.05$ , так как  $k = 2$ ,  $n = k(k - 1)/2 = 1$  и  $1 - 0.95^{1/n} = 0.05$ .

## 2. Результаты

Примеры проекций локальных вейвлетных спектров  $|W_s(\omega_l, b)|^2$  на плоскость  $(b, f)$  для ритма дыхания (RES), вариабельности артериального давления (BPV) и вариабельности нейрональной активности (NAV) до болевого воздействия представлены на рис. 2, *a-c*.

Глобальный вейвлетный спектр, представляющий собой усредненное по времени распределение энергии  $E_{SW}(f)$  синхросжатого вейвлетного спектра  $|T_s(\omega_l, b)|^2$  по частотам, для временного ряда NAV (рис. 2, *f*) демонстрирует наличие множества частот в диапазоне от 1 до 3 Гц и наличие локального максимума вблизи частоты, соответствующей максимумам глобальных вейвлетных спектров  $E_{SW}(f)$  для ритма дыхания RES и временного ряда BPV (рис. 2, *d-f*). Глобальный вейвлетный спектр  $E_{SW}(f)$  для интервалов вариабельности артериального давления имеет максимум на частоте дыхания  $f_{RES} = 1.880.03$  (рис. 2, *e*), но эта частота присутствует во временном ряду BPV не на протяжении всего временного интервала (рис. 2, *b*).

Частотная и фазовая синхронизация между временными рядами NAV и BPV отсутствуют в данном примере, поскольку отношение мгновенных частот  $f_{NAV}/f_{BPV}$  не удовлетворяет условию (9) (рис. 2, *g*), зависимость мгновенной разности фаз  $\Delta\phi_{NAV-BPV}$  от времени не имеет

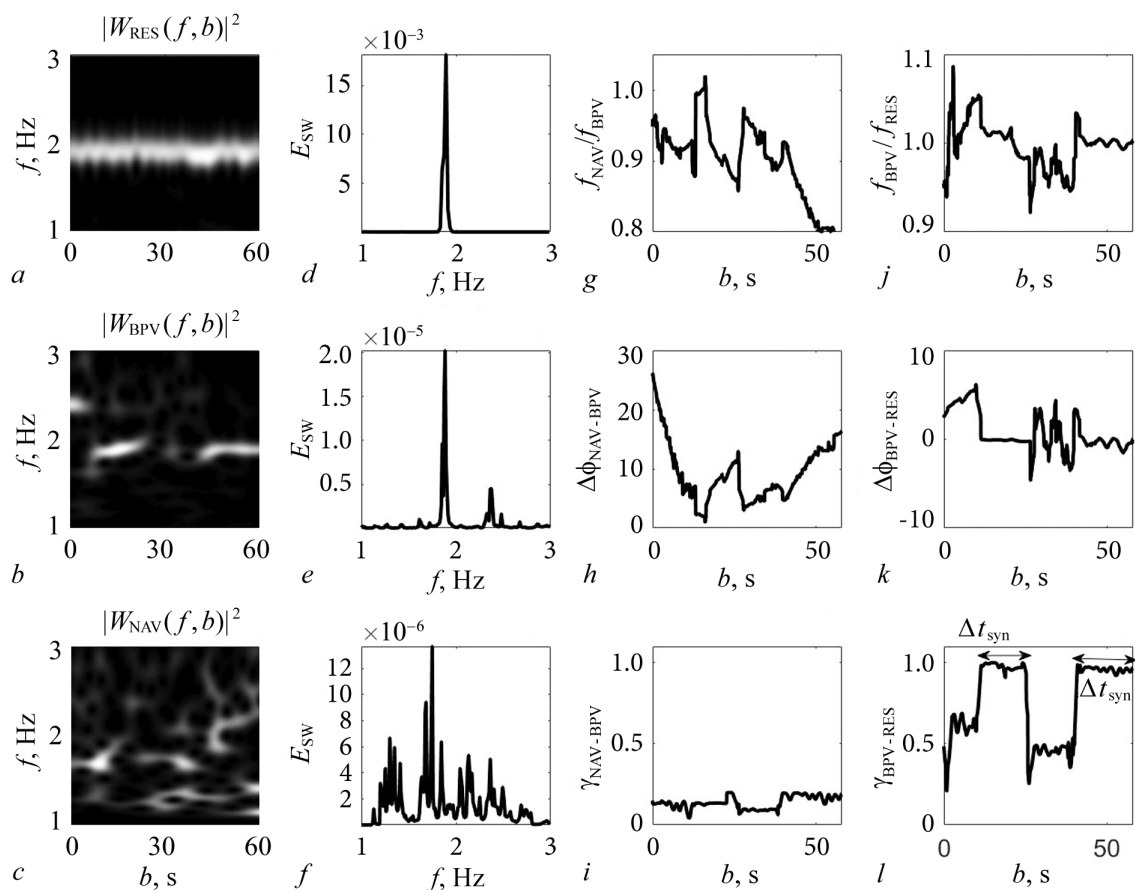


Рис. 2. Примеры вейвлетных спектров RES, BPV и NAV и фазовых и частотных характеристик до болевой стимуляции: *a-c* — проекции вейвлетных спектров  $(b, f, |W_s(\omega_l, b)|^2)$  на плоскость  $(b, f)$  для NAV, BPV и RES; *d-f* — усредненные по времени распределения энергии  $E_{SW}(f)$  синхросжатого вейвлетного спектра  $(b, f, |T_s(\omega_l, b)|^2)$  по частотам для RES, BPV, NAV; *g, j* — отношения мгновенных частот  $f_{NAV}/f_{BPV}$  и  $f_{BPV}/f_{RES}$ ; *h, k* — мгновенные разности фаз  $\Delta\phi_{NAV-BPV}$  и  $\Delta\phi_{BPV-RES}$ ; *i, l* — зависимости индексов фазовой синхронизации  $\gamma_{NAV-BPV}$  и  $\gamma_{BPV-RES}$  от времени

Fig. 2. Examples of wavelet spectra of the RES, BPV and NAV time series and phase and frequency characteristics before the pain stimulation: *a-c* — projections of the local wavelet спектров  $(b, f, |W_s(\omega_l, b)|^2)$  onto the  $(b, f)$  plane for the RES, BPV and NAV time series; *d-f* — global wavelet spectra  $E_{SW}(f)$  for RES, BPV, NAV; *g, j* — ratios of instantaneous frequencies  $f_{NAV}/f_{BPV}$  and  $f_{BPV}/f_{RES}$ ; *h, k* — instantaneous phase differences  $\Delta\phi_{NAV-BPV}$  and  $\Delta\phi_{BPV-RES}$ ; *i, l* — dependences of phase synchronization indices  $\gamma_{NAV-BPV}$  and  $\gamma_{BPV-RES}$  on time

горизонтальных участков плато (рис. 2, *h*), а индекс фазовой синхронизации  $\gamma_{NAV-BPV}$  колеблется около значения, близкого к нулю (рис. 2, *i*).

В отличие от этого, фазовая синхронизация между временными рядами RES и BPV обнаруживается во временных интервалах [14, 26] с и [40, 60] с. В этих интервалах отношение мгновенных частот  $f_{BPV}/f_{RES}$  близко к 1 (рис. 2, *j*), мгновенная разность фаз  $\Delta\phi_{BPV-RES}$  близка к 0 (рис. 2, *k*), а индекс фазовой синхронизации  $\gamma_{BPV-RES}$  колеблется вокруг значения, близкого к 1 (рис. 2, *l*).

Рис. 3 демонстрирует наличие интервалов фазовой синхронизации между ритмами вариабельности нейрональной активности и вариабельности артериального давления, а также между ритмом дыхания и вариабельностью артериального давления у той же крысы во время болевого воздействия.

Отношение мгновенных частот  $f_{BPV}/f_{RES}$  колеблется вокруг значения, близкого к 1 (рис. 3, *g*), колебания мгновенной разности фаз  $\Delta\phi_{BPV-RES}$  происходят вокруг 0 (рис. 3, *h*),

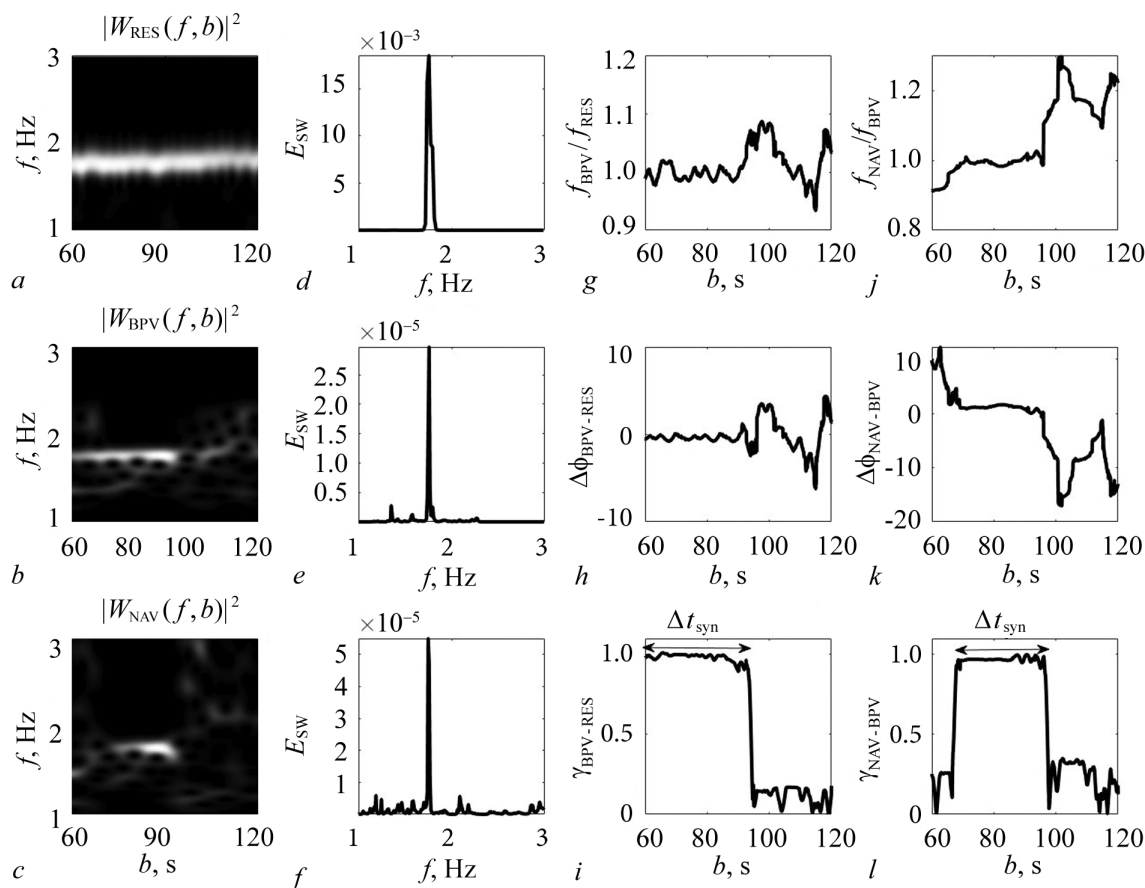


Рис. 3. Примеры вейвлетных спектров RES, BPV и NAV и фазовых и частотных характеристик во время болевой стимуляции: *a-l* – аналогичны рис. 2

Fig. 3. Examples of wavelet spectra of the RES, BPV and NAV time series and phase and frequency characteristics during the pain stimulation: *a-l* – are the same as in Fig. 2

а колебания индекса фазовой синхронизации  $\gamma_{BPV-RES}$  вокруг 1 (рис. 3, *i*) в интервале времени [60...93.5] с. На десятой секунде от начала болевого воздействия происходит подстройка частоты variability нейрональной активности и возникновение синхронизации между нейрональной активностью и variability артериального давления на частоте дыхания  $f_{RES}=1.76\pm 0.03$  Гц.

Во временном интервале [70...97] с отношение мгновенных частот  $f_{NAV}/f_{BPV}$  колеблется вокруг значения, близкого к 1 (рис. 3, *j*), мгновенная разность фаз  $\Delta\Phi_{NAV-BPV}$  колеблется вокруг 0 (рис. 3, *k*), а индекс фазовой синхронизации  $\gamma_{NAV-BPV}$  вокруг 1 (рис. 3, *l*).

В Таблице приведены усредненные значения длительностей фазовой синхронизации  $\Delta t_{synBPV-RES}$ ,  $\Delta t_{synNAV-BPV}$ ,  $\Delta t_{synNAV-RES}$  у крыс до и во время болевого воздействия.

Данные Таблицы показывают, что до болевого воздействия фазовая синхронизация между variability артериального давления и ритмом дыхания была обнаружена для большинства экспериментальных записей (у семи крыс из десяти), у других трех крыс синхронизация между этими ритмами отсутствовала (на это указывает близкая к нулю величина  $\Delta t_{synBPV-RES}$ ). При этом у этих крыс фазовая синхронизация между variability артериального давления и ритмом дыхания сохранялась и во время болевого воздействия. Синхронизация между variability артериального давления и variability нейрональной активности до болевой стимуляции у этих крыс отсутствовала ( $\Delta t_{synNAV-BPV} = 0.5 \pm 0.3$  с). Подстройка частоты variability нейрональной активности обеспечивала возникновение фазовой синхронизации



Таблица. Усредненные значения длительностей фазовой синхронизации  $\Delta t_{\text{synBPV-RES}}$ ,  $\Delta t_{\text{synNAV-BPV}}$ ,  $\Delta t_{\text{synNAV-RES}}$   
 Table. Averaged values of durations of the phase synchronization  $\Delta t_{\text{synBPV-RES}}$ ,  $\Delta t_{\text{synNAV-BPV}}$ ,  $\Delta t_{\text{synNAV-RES}}$

крысы (7/10)		
	до болевой стимуляции	во время болевой стимуляции
$\Delta t_{\text{synBPV-RES}}$	$33.7 \pm 3.5$	$38.5 \pm 3.9$
$\Delta t_{\text{synNAV-BPV}}$	$0.5 \pm 0.3$	$34.4 \pm 3.4$
крысы (3/10)		
	до болевой стимуляции	во время болевой стимуляции
$\Delta t_{\text{synBPV-RES}}$	$0.7 \pm 0.3$	$56.2 \pm 5.7$
$\Delta t_{\text{synNAV-RES}}$	$46.7 \pm 4.9$	$37.8 \pm 3.9$

между вариабельностью нейрональной активности и вариабельностью артериального давления на частоте дыхания через некоторое время после начала болевого воздействия.

Статистически значимые различия между средними значениями длительности фазовой синхронизации  $\Delta t_{\text{synBPV-RES}}$  для данных до и во время болевой стимуляции были определены на основании  $p < 0.05$ . Болевое воздействие повышало длительность фазовой синхронизации между вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания ( $\Delta t_{\text{synBPV-RES}} = 33.7 \pm 3.5$  с и  $\Delta t_{\text{synBPV-RES}} = 38.5 \pm 3.9$  с до и после воздействия соответственно).

Синхронизация между ритмом дыхания и вариабельностью интервалов нейрональной активности при отсутствии болевого воздействия была найдена в меньшем количестве данных (у трех крыс из десяти) (см. Таблицу). Дисперсионный анализ также выявил статистически значимые различия между средними значениями длительности фазовой синхронизации до и во время болевой стимуляции для значений  $\Delta t_{\text{synNAV-RES}}$  на уровне  $p < 0.05$ .

Болевое воздействие в этих случаях не нарушало синхронизацию между ритмом дыхания и вариабельностью нейрональной активности, но уменьшало длительность фазовой синхронизации ( $\Delta t_{\text{synNAV-RES}} = 46.7 \pm 4.9$  с до воздействия и после  $\Delta t_{\text{synNAV-RES}} = 37.8 \pm 3.9$  с) и вызывало подстройку частоты вариабельности артериального давления к частоте дыхания, приводя к синхронизации между ритмом дыхания и вариабельностью артериального давления. Усредненная длительность фазовой синхронизации между вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания для этих крыс составляла  $\Delta t_{\text{synBPV-RES}} = 56.2 \pm 5.7$  с.

### Заключение

Применив метод синхросжатого вейвлет-преобразования, мы оценили возможность получения данных о возникновении фазовой синхронизации между различными физиологическими ритмами у наркотизированных крыс до и во время болевого воздействия.

Мы обнаружили, что болевое воздействие может вызывать подстройку частоты вариабельности нейрональной активности вентролатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга или частоты вариабельности артериального давления к частоте дыхания с последующим возникновением фазовой синхронизации между этими временными рядами.

Оценка исчезновения или возникновения синхронизации между ритмами различных физиологических систем при различных патологиях функционального состояния представляется перспективным средством для анализа степени нарушения регуляции этих систем.

При разработке специфических анальгетических препаратов, которые могли бы влиять на регуляцию в нейрональных сетях и убирать синдром раздраженной кишки, и необходимости учета

возможных побочных эффектов на частоту сердечных сокращений и величину артериального давления полученные в работе результаты могут быть использованы для скрининга новых антиагрегационных фармакологических препаратов, для анализа их влияния на взаимодействия между физиологическими ритмами, в частности, на возможное подавление синхронизации между вариабельностью артериального давления крови и вариабельностью нейрональной активности мозга.

### Список литературы

1. *Ticos C. M., Rosa Jr. E., Pardo W. B., Walkenstein J. A., Monti M.* Experimental real-time phase synchronization of a paced chaotic plasma discharge // *Phys. Rev. Lett.* 2000. Vol. 85, no. 14. P. 2929–2932. DOI: 10.1103/PhysRevLett.85.2929.
2. *DeShazer D. J., Breban R., Ott E., Roy R.* Detecting phase synchronization in a chaotic laser array // *Phys. Rev. Lett.* 2001. Vol. 87, no. 4. P. 044101. DOI: 10.1103/PhysRevLett.87.044101.
3. *Boccaletti S., Kurths J., Osipov G., Valladares D. L., Zhou C. S.* The synchronization of chaotic systems // *Physics Reports.* 2002. Vol. 366, no. 1–2. P. 1–101. DOI: 10.1016/S0370-1573(02)00137-0.
4. *Boccaletti S., Allaria E., Meucci R., Arcelli F. T.* Experimental characterization of the transition to phase synchronization of chaotic CO<sub>2</sub> laser systems // *Phys. Rev. Lett.* 2002. Vol. 89, no. 19. P. 194101. DOI: 10.1103/PhysRevLett.89.194101.
5. *Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Bespyatov A. B., Bodrov M. B., Gridnev V. I.* Deriving main rhythms of the human cardiovascular system from the heartbeat time series and detecting their synchronization // *Chaos, Solitons & Fractals.* 2005. Vol. 23, no. 4. P. 1429–1438. DOI: 10.1016/j.chaos.2004.06.041.
6. *Bespyatov A. B., Bodrov M. B., Gridnev V. I., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D.* Experimental observation of synchronization between the rhythms of cardiovascular system // *Nonlinear Phenomena in Complex Systems.* 2003. Vol. 6, no. 4. P. 885–893.
7. *Hramov A. E., Koronovskii A. A., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D.* Detecting synchronization of self-sustained oscillators by external driving with varying frequency // *Phys. Rev. E.* 2006. Vol. 73, no. 2. P. 026208. DOI: 10.1103/PhysRevE.73.026208.
8. *Hramov A. E., Koronovskii A. A., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D.* Detection of synchronization from univariate data using wavelet transform // *Phys. Rev. E.* 2007. Vol. 75, no. 5. P. 056207. DOI: 10.1103/PhysRevE.75.056207.
9. *Москаленко О. И., Короновский А. А., Храмов А. Е., Журавлев М. О.* Оценка степени синхронности режима перемежающейся фазовой синхронизации по временному ряду: Модельные системы и нейрофизиологические данные // *Письма в ЖЭТФ.* 2016. Т. 103, № 8. С. 606–610. DOI: 10.7868/S0370274X16080099.
10. *Дук О. Е., Глазов А. Л.* Параметры фазовой синхронизации в электроэнцефалографических паттернах как маркеры когнитивных нарушений // *ЖТФ.* 2021. Т. 91, № 4. С. 678–688. DOI: 10.21883/JTF.2021.04.50633.200–20.
11. *Dick O. E., Glazov A. L.* Estimation of the synchronization between intermittent photic stimulation and brain response in hypertension disease by the recurrence and synchrosqueezed wavelet transform // *Neurocomputing.* 2021. Vol. 455. P. 163–177. DOI: 10.1016/j.neucom.2021.05.038.
12. *Rangaprakash D., Pradhan N.* Study of phase synchronization in multichannel seizure EEG using nonlinear recurrence measure // *Biomedical Signal Processing and Control.* 2014. Vol. 11. P. 114–122. DOI: 10.1016/j.bspc.2014.02.012.
13. *Kiselev A. R., Mironov S. A., Karavaev A. S., Kulminskiy D. D., Skazkina V. V., Borovkova E. I., Shvartz V. A., Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D.* A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from the earlobe and fingers // *Physiol. Meas.* 2016. Vol. 37, no. 4. P. 580–595. DOI: 10.1088/0967-3334/37/4/580.

14. Боровкова Е. В., Караваев А. С., Киселев А. Р., Шварц В. А., Миронов С. А., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д. Метод диагностики синхронизованности 0,1 Гц ритмов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в реальном времени // *Анналы аритмологии*. 2014. Т. 11, № 2. С. 129–136. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.7.
15. Hoyer D., Leder U., Hoyer H., Pompe B., Sommer M., Zwiener U. Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction // *Medical Engineering & Physics*. 2002. Vol. 24, no. 1. P. 33–43. DOI: 10.1016/S1350-4533(01)00120-5.
16. Karavaev A. S., Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Kiselev A. R., Gridnev V. I., Ruban E. I., Bezruchko B. P. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system // *Chaos*. 2009. Vol. 19, no. 3. P. 033112. DOI: 10.1063/1.3187794.
17. Shioagai Y., Stefanovska A., McClintock P. V. E. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing // *Physics Reports*. 2010. Vol. 488, no. 2–3. P. 51–110. DOI: 10.1016/j.physrep.2009.12.003.
18. Stefanovska A., Haken H., McClintock P. V. E., Hožič M., Bajrović F., Ribarič S. Reversible transitions between synchronization states of the cardiorespiratory system // *Phys. Rev. Lett.* 2000. Vol. 85, no. 22. P. 4831–4834. DOI: 10.1103/PhysRevLett.85.4831.
19. Любашина О. А., Михалкин А. А., Сиваченко И. Б. Нейрональные перестройки на супраспинальном уровне, способствующие кишечной гипералгезии при колите // *Интегративная физиология*. 2021. Т. 2, № 1. С. 71–78. DOI: 10.33910/2687-1270-2021-2-1-71-78.
20. Lyubashina O. A., Sivachenko I. B., Mikhalkin A. A. Impaired visceral pain-related functions of the midbrain periaqueductal gray in rats with colitis // *Brain Research Bulletin*. 2022. Vol. 182. P. 12–25. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.002.
21. Пиковский А., Розенблюм М., Куртс Ю. Синхронизация: Фундаментальное нелинейное явление. М: Техносфера, 2003. 496 с.
22. Rosenblum M. G., Cimponeriu L., Bezerianos A., Patzak A., Mrowka R. Identification of coupling direction: Application to cardiorespiratory interaction // *Phys. Rev. E*. 2002. Vol. 65, no. 4. P. 041909. DOI: 10.1103/PhysRevE.65.041909.
23. Ponomarenko V. I., Prokhorov M. D., Bespyatov A. B., Bodrov M. B., Gridnev V. I. Deriving main rhythms of the human cardiovascular system from the heartbeat time series and detecting their synchronization // *Chaos, Solitons & Fractals*. 2005. Vol. 23, no. 4. P. 1429–1438. DOI: 10.1016/j.chaos.2004.06.041.
24. Kralemann B., Frühwirth M., Pikovsky A., Rosenblum M., Kenner T., Schaefer J., Moser M. In vivo cardiac phase response curve elucidates human respiratory heart rate variability // *Nature Communications*. 2013. Vol. 4. P. 2418. DOI: 10.1038/ncomms3418.
25. Zhang Q., Patwardhan A. R., Knapp C. F., Evans J. M. Cardiovascular and cardiorespiratory phase synchronization in normovolemic and hypovolemic humans // *European Journal of Applied Physiology*. 2015. Vol. 115, no. 2. P. 417–427. DOI: 10.1007/s00421-014-3017-4.
26. Daubechies I. Ten Lectures on Wavelets. CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics. Philadelphia, Pennsylvania: SIAM Publication, 1992. 369 p. DOI: 10.1137/1.9781611970104.
27. Li D., Li X., Cui D., Li Z. H. Phase synchronization with harmonic wavelet transform with application to neuronal populations // *Neurocomputing*. 2011. Vol. 74, no. 17. P. 3389–3403. DOI: 10.1016/j.neucom.2011.05.022.
28. Daubechies I., Lu J., Wu H.-T. Synchrosqueezed wavelet transforms: An empirical mode decomposition-like tool // *Applied and Computational Harmonic Analysis*. 2011. Vol. 30, no. 2. P. 243–261. DOI: 10.1016/j.acha.2010.08.002.
29. Wu H.-T., Chan Y.-H., Lin Y.-T., Yeh Y.-H. Using synchrosqueezing transform to discover breathing

- dynamics from ECG signals // *Applied and Computational Harmonic Analysis*. 2014. Vol. 36, no. 2. P. 354–359. DOI: 10.1016/j.acha.2013.07.003.
30. Wu H.-T., Lewis G. F., Davila M. I., Daubechies I., Porges S. W. Optimizing estimates of instantaneous heart rate from pulse wave signals with the synchrosqueezing transform // *Methods. Inf. Med.* 2016. Vol. 55, no. 5. P. 463–472. DOI: 10.3414/ME16-01-0026.
  31. Lyubashina O. A., Sivachenko I. B., Sokolov A. Y. Differential responses of neurons in the rat caudal ventrolateral medulla to visceral and somatic noxious stimuli and their alterations in colitis // *Brain Research Bulletin*. 2019. Vol. 152. P. 299–310. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.07.030.
  32. Thakur G., Brevdo E., Fučkar N. S., Wu H.-T. The Synchrosqueezing algorithm for time-varying spectral analysis: Robustness properties and new paleoclimate applications // *Signal Processing*. 2013. Vol. 93, no. 5. P. 1079–1094. DOI: 10.1016/j.sigpro.2012.11.029.
  33. Mormann F., Lehnertz K., David P., Elger C. E. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // *Physica D*. 2000. Vol. 144, no. 3–4. P. 358–369. DOI: 10.1016/S0167-2789(00)00087-7.

## References

1. Ticos CM, Rosa Jr E, Pardo WB, Walkenstein JA, Monti M. Experimental real-time phase synchronization of a paced chaotic plasma discharge. *Phys. Rev. Lett.* 2000;85(14):2929–2932. DOI: 10.1103/PhysRevLett.85.2929.
2. DeShazer DJ, Breban R, Ott E, Roy R. Detecting phase synchronization in a chaotic laser array. *Phys. Rev. Lett.* 2001;87(4):044101. DOI: 10.1103/PhysRevLett.87.044101.
3. Boccaletti S, Kurths J, Osipov G, Valladares DL, Zhou CS. The synchronization of chaotic systems. *Physics Reports*. 2002;366(1–2):1–101. DOI: 10.1016/S0370-1573(02)00137-0.
4. Boccaletti S, Allaria E, Meucci R, Arecchi FT. Experimental characterization of the transition to phase synchronization of chaotic CO2 laser systems. *Phys. Rev. Lett.* 2002;89(19):194101. DOI: 10.1103/PhysRevLett.89.194101.
5. Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Bespyatov AB, Bodrov MB, Gridnev VI. Deriving main rhythms of the human cardiovascular system from the heartbeat time series and detecting their synchronization. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2005;23(4):1429–1438. DOI: 10.1016/j.chaos.2004.06.041.
6. Bespyatov AB, Bodrov MB, Gridnev VI, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Experimental observation of synchronization between the rhythms of cardiovascular system. *Nonlinear Phenomena in Complex Systems*. 2003;6(4):885–893.
7. Hramov AE, Koronovskii AA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Detecting synchronization of self-sustained oscillators by external driving with varying frequency. *Phys. Rev. E*. 2006;73(2):026208. DOI: 10.1103/PhysRevE.73.026208.
8. Hramov AE, Koronovskii AA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Detection of synchronization from univariate data using wavelet transform. *Phys. Rev. E*. 2007;75(5):056207. DOI: 10.1103/PhysRevE.75.056207.
9. Moskalenko OI, Koronovskii AA, Hramov AE, Zhuravlev MO. Estimate of the degree of synchronization in the intermittent phase synchronization regime from a time series (model systems and neurophysiological data). *Jetp Lett*. 2016;103(8):539–543. DOI: 10.1134/S0021364016080105.
10. Dik OE, Glazov AL. Parameters of phase synchronization in electroencephalographic patterns as markers of cognitive impairment. *Tech. Phys.* 2021;66(4):560–570. DOI: 10.1134/S1063784221040058.
11. Dick OE, Glazov AL. Estimation of the synchronization between intermittent photic stimulation and brain response in hypertension disease by the recurrence and synchrosqueezed wavelet transform. *Neurocomputing*. 2021;455:163–177. DOI: 10.1016/j.neucom.2021.05.038.

12. Rangaprakash D, Pradhan N. Study of phase synchronization in multichannel seizure EEG using nonlinear recurrence measure. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2014;11:114–122. DOI: 10.1016/j.bspc.2014.02.012.
13. Kiselev AR, Mironov SA, Karavaev AS, Kulminskiy DD, Skazkina VV, Borovkova EI, Shvartz VA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. A comprehensive assessment of cardiovascular autonomic control using photoplethysmograms recorded from the earlobe and fingers. *Physiol. Meas.* 2016;37(4):580–595. DOI: 10.1088/0967-3334/37/4/580.
14. Borovkova EI, Karavaev AS, Kiselev AR, Shvartz VA, Mironov SA, Ponomarenko VI, Prokhorov MD. Method for diagnostics of synchronization of 0.1 Hz rhythms of cardiovascular system autonomic regulation in real time. *Annals of Arrhythmology*. 2014;11(2):129–136 (in Russian). DOI: 10.15275/annaritmol.2014.2.7.
15. Hoyer D, Leder U, Hoyer H, Pompe B, Sommer M, Zwiener U. Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction. *Medical Engineering & Physics*. 2002;24(1):33–43. DOI: 10.1016/S1350-4533(01)00120-5.
16. Karavaev AS, Prokhorov MD, Ponomarenko VI, Kiselev AR, Gridnev VI, Ruban EI, Bezruchko BP. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos*. 2009;19(3):033112. DOI: 10.1063/1.3187794.
17. Shiogai Y, Stefanovska A, McClintock PVE. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing. *Physics Reports*. 2010;488(2–3):51–110. DOI: 10.1016/j.physrep.2009.12.003.
18. Stefanovska A, Haken H, McClintock PVE, Hožič M, Bajrović F, Ribarič S. Reversible transitions between synchronization states of the cardiorespiratory system. *Phys. Rev. Lett.* 2000;85(22):4831–4834. DOI: 10.1103/PhysRevLett.85.4831.
19. Lyubashina OA, Mikhalkin AA, Sivachenko IB. Supraspinal neuronal alterations promoting intestinal hyperalgesia in colitis. *Integrative Physiology*. 2021;2(1):71–78. DOI: 10.33910/2687-1270-2021-2-1-71-78.
20. Lyubashina OA, Sivachenko IB, Mikhalkin AA. Impaired visceral pain-related functions of the midbrain periaqueductal gray in rats with colitis. *Brain Research Bulletin*. 2022;182:12–25. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.002.
21. Pikovsky A, Rosenblum M, Kurths J. *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. New York: Cambridge University Press; 2001. 411 p. DOI: 10.1017/CBO9780511755743.
22. Rosenblum MG, Cimponeriu L, Bezerianos A, Patzak A, Mrowka R. Identification of coupling direction: Application to cardiorespiratory interaction. *Phys. Rev. E*. 2002;65(4):041909. DOI: 10.1103/PhysRevE.65.041909.
23. Ponomarenko VI, Prokhorov MD, Bespyatov AB, Bodrov MB, Gridnev VI. Deriving main rhythms of the human cardiovascular system from the heartbeat time series and detecting their synchronization. *Chaos, Solitons & Fractals*. 2005;23(4):1429–1438. DOI: 10.1016/j.chaos.2004.06.041.
24. Kraleman B, Frühwirth M, Pikovsky A, Rosenblum M, Kenner T, Schaefer J, Moser M. In vivo cardiac phase response curve elucidates human respiratory heart rate variability. *Nature Communications*. 2013;4:2418. DOI: 10.1038/ncomms3418.
25. Zhang Q, Patwardhan AR, Knapp CF, Evans JM. Cardiovascular and cardiorespiratory phase synchronization in normovolemic and hypovolemic humans. *European Journal of Applied Physiology*. 2015;115(2):417–427. DOI: 10.1007/s00421-014-3017-4.
26. Daubechies I. *Ten Lectures on Wavelets*. CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics. Philadelphia, Pennsylvania: SIAM Publication; 1992. 369 p. DOI: 10.1137/1.9781611970104.

27. Li D, Li X, Cui D, Li ZH. Phase synchronization with harmonic wavelet transform with application to neuronal populations. *Neurocomputing*. 2011;74(17):3389–3403. DOI: 10.1016/j.neucom.2011.05.022.
28. Daubechies I, Lu J, Wu H-T. Synchrosqueezed wavelet transforms: An empirical mode decomposition-like tool. *Applied and Computational Harmonic Analysis*. 2011;30(2):243–261. DOI: 10.1016/j.acha.2010.08.002.
29. Wu H-T, Chan Y-H, Lin Y-T, Yeh Y-H. Using synchrosqueezing transform to discover breathing dynamics from ECG signals. *Applied and Computational Harmonic Analysis*. 2014;36(2):354–359. DOI: 10.1016/j.acha.2013.07.003.
30. Wu H-T, Lewis GF, Davila MI, Daubechies I, Porges SW. Optimizing estimates of instantaneous heart rate from pulse wave signals with the synchrosqueezing transform. *Methods. Inf. Med.* 2016;55(5):463–472. DOI: 10.3414/ME16-01-0026.
31. Lyubashina OA, Sivachenko IB, Sokolov AY. Differential responses of neurons in the rat caudal ventrolateral medulla to visceral and somatic noxious stimuli and their alterations in colitis. *Brain Research Bulletin*. 2019;152:299–310. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.07.030.
32. Thakur G, Brevdo E, Fučkar NS, Wu H-T. The Synchrosqueezing algorithm for time-varying spectral analysis: Robustness properties and new paleoclimate applications. *Signal Processing*. 2013;93(5):1079–1094. DOI: 10.1016/j.sigpro.2012.11.029.
33. Mormann F, Lehnertz K, David P, Elger CE. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D*. 2000; 144(3–4):358–369. DOI: 10.1016/S0167-2789(00)00087-7.



*Дик Ольга Евгеньевна* — родилась в Междуреченске (1962). Окончила физический факультет Ленинградского государственного университета по направлению «Биофизика» (1985). Защитила диссертации на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности «Биофизика» (1992, МГУ) и доктора биологических наук по специальности «Физиология» (2018, ФИН РАН). С 1988 года работает в лаборатории Физиология interoцепции Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. Научные интересы — нейронаука, математическое моделирование, нелинейная динамика. Опубликовала свыше 80 научных статей по указанным направлениям.

Россия, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6  
 Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН  
 E-mail: dickviola@gmail.com  
 ORCID: 0000-0001-5056-1779  
 AuthorID (eLibrary.Ru): 17280