

DOI: 10.18721/JPM.13311  
УДК 57.087

## МОДЕЛИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

**В.И. Антонов<sup>1</sup>, В.Б. Семенютин<sup>2</sup>, В.А. Алиев<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>3</sup> СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

В работе представлен обзор современных методов и средств, применяемых для исследования регуляции мозгового кровообращения человека. В первой части приведены базовые понятия математического описания процессов регуляции на основе анализа биомедицинских сигналов. Среди них можно выделить преобразование Фурье и передаточную функцию, когерентность сигналов, свертку функций, корреляционный анализ, фрактальный анализ, вейвлет-преобразование, искусственные нейронные сети, преобразование Гильберта – Хуанга. Во второй части рассмотрены результаты работ, в которых эти методы использованы для проведения медицинских обследований. Анализ показал, что сохраняется дискуссия специалистов относительно выбора между линейными и нелинейными моделями функционирования системы ауторегуляции мозгового кровотока. Сделан вывод о том, что в настоящее время нет единого подхода к решению поставленной задачи и требуется продолжение разработки новых методов и моделей, а также их внедрение в медицинскую практику.

**Ключевые слова:** математическая модель, ауторегуляция мозгового кровотока, биомедицинский сигнал

**Ссылка при цитировании:** Антонов В.И., Семенютин В.Б., Алиев В.А. Модели и методы исследования ауторегуляции мозгового кровообращения человека // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки. 2020. Т. 13. № 3. С. 136–155. DOI: 10.18721/JPM.13311

Статья открытого доступа, распространяемая по лицензии CC BY-NC 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

## STUDIES IN THE AUTOREGULATION OF HUMAN CEREBRAL CIRCULATION: MODELS AND METHODS

**V.I. Antonov<sup>1</sup>, V.B. Semenyutin<sup>2</sup>, V.A. Aliev<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University,  
St. Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St. Petersburg, Russian Federation;

<sup>3</sup> Elizabethian Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

The work contains a review of modern methods and tools used to study the regulation of human cerebral circulation. The first part discusses the basic concepts of the mathematical description of regulatory processes based on the biomedical signals analysis. The Fourier transform and transfer function, signal coherence, convolution of functions, correlation analysis, fractal analysis, wavelet transform, artificial neural networks, Hilbert – Huang transform are presented. The second part is devoted to the papers where these methods were used for medical examinations. Their analysis showed that there was a discussion of specialists regarding the choice between linear and nonlinear models of functioning the cerebral blood flow autoregulation system. It was concluded that there was



currently no single approach to solving the problem, and there remains a need to continue the development of new methods and models and their implementation in medical practice.

**Keywords:** mathematical model, cerebral blood flow autoregulation, biomedical signal

**Citation:** Antonov V.I., Semenyutin V.B., Aliev V.A., Studies in the autoregulation of human cerebral circulation: models and methods, St. Petersburg Polytechnical State University Journal. Physics and Mathematics. 13 (3) (2020) 136–155. DOI: 10.18721/JPM.13311

This is an open access article under the CC BY-NC 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

## Введение

Регуляция мозгового кровообращения служит совершенным физиологическим механизмом, направленным на обеспечение химического и физического гомеостаза головного мозга. Изучение этого явления обеспечивает концептуальную основу для внедрения методов управления системой регулирования в клиническую практику.

Определение особенностей процесса играет важную роль в клинике, поскольку состояние регуляторных механизмов во многом определяет патогенный процесс при различных поражениях головного мозга: черепно-мозговая травма, ишемический инсульт, нетравматическое внутрочерепное кровоизлияние, церебральные артериовенозные мальформации и соустья.

На рис. 1 представлены основные факторы, определяющие состояние мозгового кровотока (CBF). В Приложении приведены все сокращения медицинских терминов, использованные в данной статье и применяемые в медицине.

В нормальных условиях CBF строго контролируется, что обеспечивает адекватную ответную реакцию на местные или системные изменения гомеостаза. Градиент давления, регулирующий уровень CBF, зависит не только от системного артериального давления (SAP) и центрального венозного давления (CVP), но и от внутрочерепного давления (ICP). Между этими величинами существуют сложные взаимоотношения, но практически величина церебрального перфузионного давления (CPP) определяется как разница между SAP и ICP или CVP (в зависимости от того, какое давление выше).

В систему регуляции также входит эндотелий, который представляет собой тонкую полупроницаемую мембрану, отделяющую кровотоки от более глубоких структур сосуда. Важнейшей функцией эндотелия является регуляция сосудистого тонуса.

Ауторегуляция мозгового кровотока (AR) – это способность системы мозгового кровообращения поддерживать относительно адекватный уровень CBF в условиях колебаний AP/СРР в определенном диапазоне значений путем изменения сосудистого сопротивления. Для осуществления регуляции CBF необходимо взаимодействие различных факторов. К ним относятся следующие:

миогенная реакция гладкомышечных клеток стенок артериол на растяжение, вызванное различиями в трансмуральном давлении, представляющим собой разницу между внутри- (давление крови) и внесосудистым давлениями, оказываемыми на стенку сосуда;

гемодинамический удар, связанный с изменением тонуса сосудов (увеличение скорости CBF может вызвать сужение просвета кровеносных сосудов);

метаболические факторы, такие как поступление кислорода к тканям, метаболизм нейронов, а также вегетативная нервная система, участвующая в формировании сосудистых реакций [1].

В настоящее время изучение механизмов AR является важной и актуальной задачей, решением которой занято большое количество исследовательских коллективов. В связи с развитием методов математического анализа и обработки сигналов, эти методы все чаще входят в практику и существенно

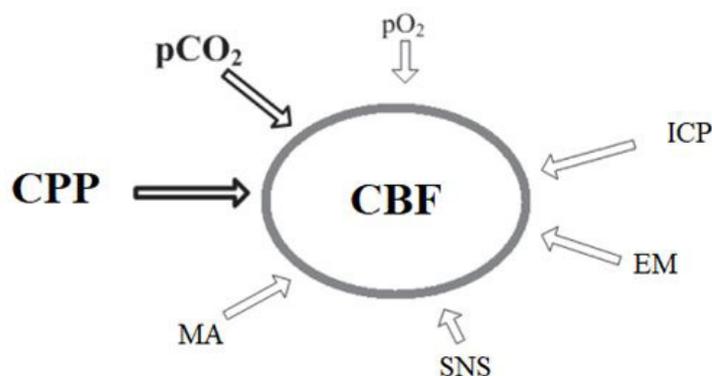


Рис. 1. Основные факторы, определяющие состояние мозгового кровотока (CBF): CPP – церебральное перфузионное давление;  $pO_2$ ,  $pCO_2$  – парциальные давления кислорода и углекислого газа; ICP – внутричерепное давление; EM – эндотелеальные метаболиты; SNS – симпатическая нервная система; MA – психическая деятельность

расширяют возможности всестороннего исследования процессов регуляции мозгового кровотока.

Наша работа посвящена сравнительному анализу современных методов и средств изучения регуляции мозгового кровообращения, которую можно рассматривать как взаимодействие входного сигнала (AP) и результирующего отклика (CBF) посредством системы регуляции с наличием обратных связей.

### Методы обработки сигналов

Обработка информации служит для анализа, модификации и синтеза получаемых сигналов, например звука, изображения и результатов биологического мониторинга. Методы обработки сигналов используются для улучшения передачи, эффективности хранения, а также для выделения или обнаружения компонент, представляющих интерес в измеряемом сигнале. Например, преобразование Фурье позволяет выделять основные гармоники из сигнала, похожего (на первый взгляд) на шум (рис. 2).

**Виды преобразования сигналов.** Ввиду разного характера сигналов используются разные способы их обработки.

*Обработка с непрерывным временем.* При-

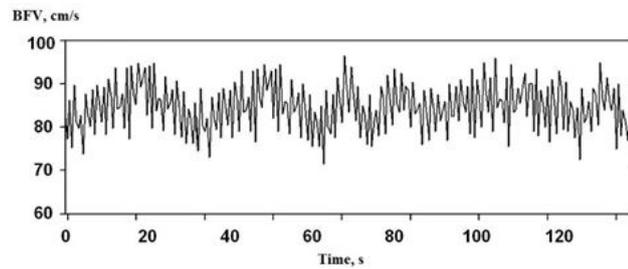
меняется к сигналам, для которых временной интервал можно рассматривать как континуум. Включает в себя как временную, так и частотную области изменения. Преобразование Фурье временного ряда позволяет получить частотную характеристику процесса.

*Обработка с дискретным временем.* Применяется для анализа сигналов типа выборок, элементы которых определены только в конечном числе моментов времени.

*Цифровая обработка.* Заключается в обработке оцифрованных дискретизированных сигналов с дискретным временем. Примерами алгоритмов такой обработки служат быстрое преобразование Фурье, фильтр с конечной импульсной характеристикой, фильтр с бесконечной импульсной характеристикой и адаптивные фильтры, такие как фильтры Винера и Калмана.

*Нелинейная обработка.* Нелинейный анализ применяется к сигналам, которые генерируются нелинейными системами, и может осуществляться во временной, частотной или пространственно-временной областях. Нелинейные системы способны моделировать сложные виды поведения, включая бифуркации, хаос, гармоники и субгармоники, которые нельзя проанализировать с помощью линейных методов. Современный

a)



b)

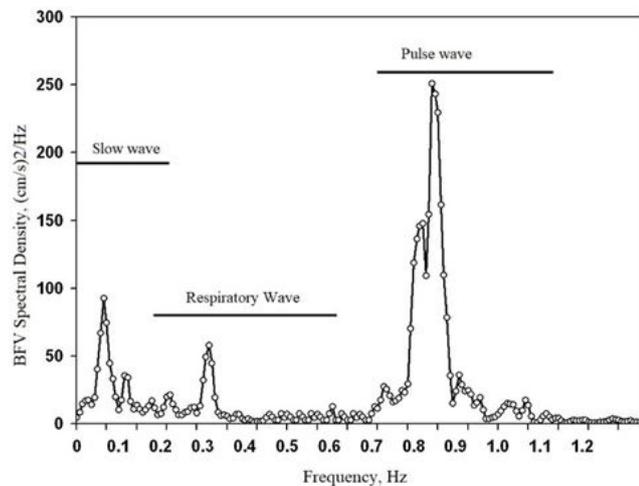


Рис. 2. Примеры кривых мониторинга скорости кровотока (BFV) в средней мозговой артерии (a) и спектральной плотности (SD) спонтанных колебаний в диапазонах медленных (Slow-WaveActivity), дыхательных (Respiratory-WaveActivity) и пульсовых (Pulse-WaveActivity) волн, рассчитанной с помощью быстрого преобразования Фурье (b)

подход основан на понятии мультифракталов — объектов, обладающих различными характеристиками самоподобия в различных масштабных диапазонах.

**Статистическая обработка.** Статистическая обработка используется для сигналов, которые можно рассматривать как стохастические процессы, обладающие статистическими свойствами; наличие таких свойств позволяет применять указанные методы [2]. Например, с их помощью можно уменьшить влияние шумов, возникающих при получении сигналов в процессе медицинского мониторинга состояния пациента.

**Математические методы.** Математика обладает мощным комплексом методов, применимых в самых разных областях науки и техники. Они применимы и в медицине.

Среди них наиболее важны следующие: дифференциальные уравнения, рекуррентные процедуры;

преобразования Фурье и Гильберта, вейвлет-преобразование, методы нелинейной динамики;

частотно-временной анализ (дает оценку спектральных компонент при исследовании временных рядов);

стохастический анализ;

методы вычислительной математики;

интеллектуальный анализ данных (применяется для статистического анализа отношений между большим количеством переменных, представляющих множество физических сигналов с целью извлечения ранее неизвестных важных свойств).

Между обрабатываемыми признаками,

характеризующими какое-либо явление, возможны различные виды связи:

*Функциональная* – наиболее жесткая связь (в основном встречается в неживой природе); для такой связи изменение величины одного признака обязательно вызывает изменение другого. Например, зависимость пути от времени и скорости. Не характерна для живой природы, построенной на принципе детерминированного хаоса.

*Корреляционная*; когда величине одного признака соответствует ряд значений другого признака (например, зависимость частоты пульса от температуры тела, зависимость частоты обострений хронических заболеваний от возраста и т. п.); вообще, корреляция – это взаимосвязанное изменение показателей; характеризуется направлением, формой и степенью тесноты.

*Критерий корреляции Пирсона* – это метод параметрической статистики, позволяющий определять наличие или отсутствие линейной связи между двумя количественными показателями, а также оценивать ее тесноту и статистическую значимость [3]. Для дискретных случайных величин коэффициент корреляции  $r(X, Y)$  можно вычислять по следующей формуле:

$$r(X, Y) = \frac{G_1(x_i, y_j)}{G_2(x_i, y_j)},$$

$$G_1(x_i, y_j) = \sum x_i y_j p_{ij} - \sum x_i p_i \sum y_j q_j,$$

$$G_2(x_i, y_j) = \sqrt{\sum x_i^2 p_i - (\sum x_i p_i)^2} \times \sqrt{\sum y_j^2 q_j - (\sum y_j q_j)^2},$$

где  $x_i, y_j$  – элементы выборок;  $p_i, q_j$  – вероятности, с которыми эти элементы входят в выборки;  $p_{ij}$  – вероятности их совместного появления.

При  $r = 0$  связь отсутствует, при  $r = \pm 1$  связь полная, функциональная (знаки плюс и минус выражают положительную либо от-

рицательную (обратную) связь). Значения корреляции Пирсона ранжируются по тесноте: менее 0,3 – слабая связь; в интервале 0,3–0,7 – умеренная; в интервале 0,7–1,0 – сильная. Кроме того, связи различают по характеру изменений: она может быть прямолинейной либо криволинейной.

Следует заметить, что коэффициенты корреляции устанавливают лишь статистические взаимосвязи и не свидетельствуют о наличии причинно-следственной связи между парами признаков.

*Коэффициент ранговой корреляции Спирмена* относится к непараметрическим показателям связи между переменными, измеренными по ранговой шкале. Для его вычисления не требуется каких-либо предположений о характере распределений признаков в генеральной совокупности. Процедура ранжирования начинается с расположения переменных по возрастанию их значений. Разным значениям присваиваются ранги в виде натуральных чисел. Затем проводят вычисления по формуле

$$r = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n^3 - n},$$

где  $d_i$  – разность между рангами в парах,  $n$  – число пар.

*Преобразование Фурье*  $F(\omega)$  определяет коэффициенты (амплитуды) при разложении исходной функции  $f(x)$  на гармонические колебания с разными частотами. Оно имеет вид

$$F(\omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \exp(-i\omega x) dx,$$

где  $\omega$  – круговая частота.

Важным свойством преобразования Фурье является равенство Парсеваля:

$$\int_{-\infty}^{\infty} |f(x)|^2 dx = \int_{-\infty}^{\infty} |F(\omega)|^2 d\omega.$$

Формула обращения может быть представлена как



$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) \exp(i\omega x) d\omega. \quad (1)$$

Физический смысл преобразования Фурье состоит в том, что правая часть равенства (1) — это сумма гармонических колебаний  $\exp(i\omega x)$  с частотами  $\omega$ , амплитудами  $\frac{1}{\sqrt{2\pi}}|F(\omega)|$  и фазовыми сдвигами  $\arg F(\omega)$ .

Преобразование Фурье дает возможность распознать частотное наполнение сигнала, но не позволяет определить, в какой момент времени появляется то или иное колебание с частотой  $\omega$ . В случае, когда требуется временная локализация частотных компонент, например при анализе сигналов биологического происхождения, следует применять частотно-временное преобразование сигнала, например, вейвлет-преобразование.

*Свертка функций* — это операция, показывающая «сходство» одной функции с отраженной и сдвинутой копией другой. В математике свертка есть математическая операция над двумя функциями  $f$  и  $g$ , порождающая третью функцию, которую обычно рассматривают как модифицированную версию одной из первоначальных [5]. Операция свертки представляет собой зависимость интеграла по бесконечному временному промежутку от произведения уровня первого сигнала на уровень второго, сдвинутого по времени относительно первого. Результат свертки показывает, в каких местах один сигнал сходен с другим, а в каких нет. Определение свертки формулируется как

$$(f * g)(t) = \int_{-\infty}^{\infty} f(\tau) g(t - \tau) d\tau.$$

В дискретном случае свертка соответствует сумме значений  $f$  с коэффициентами, соответствующими смещенным значениям  $g$ , т. е.

$$(f * g)(x) = f(1)g(x-1) + f(2)g(x-2) + \dots$$

*Когерентность* — это статистика, которую можно использовать для изучения связи

между двумя сигналами или наборами данных. Если сигналы эргодические, а системная функция линейная, когерентность можно использовать для оценки причинно-следственной связи между входом и выходом.

Когерентность (иногда ее называют квадратом по амплитуде) между двумя сигналами  $x(t)$  и  $y(t)$  является действительной функцией, которая определяется как

$$C_{xy}(f) = \frac{|G_{xy}(f)|^2}{G_{xx}(f) G_{yy}(f)},$$

где  $G_{xy}(f)$  — кросс-спектральная плотность между  $x$  и  $y$ ;  $G_{xx}(f)$ ,  $G_{yy}(f)$  — автоспектральные плотности  $x$  и  $y$  соответственно. Величина спектральной плотности обозначается как  $|G|$ .

С учетом указанных выше ограничений (эргодичность, линейность), функция когерентности позволяет оценивать степень достоверности, с которой вид функции  $y(t)$  может быть предсказан по виду  $x(t)$  с помощью выбора оптимальной линейной функции методом наименьших квадратов.

*Спектр мощности*  $S_{xx}(f)$  временного ряда  $x(t)$  описывает распределение мощности по частотным составляющим, входящим в этот сигнал.

*Передачная функция* — один из способов описания динамической системы. Представляет собой дифференциальный оператор, выражающий связь между входом и выходом линейной стационарной системы. Если известны входной сигнал системы и передачная функция, то можно восстановить выходной сигнал. Покажем это.

Пусть  $u(t)$  — входной сигнал линейной стационарной системы, а  $y(t)$  — ее выходной сигнал. Тогда передачная функция  $W(s)$  такой системы записывается в следующем виде:

$$W(s) = \frac{Y(s)}{U(s)},$$

где  $s$ , рад/с, — оператор передачной функции,  $s = j\omega$ ;  $U(s)$ ,  $Y(s)$  — преобразования Лапласа для сигналов  $u(t)$  и  $y(t)$ , соответственно:

$$U(s) = \int_0^{\infty} u(t) \exp(-st) dt,$$

$$Y(s) = L y(t) = \int_0^{\infty} y(t) \exp(-st) dt.$$

Рассмотрим случай дискретных систем.

Пусть  $u(k)$  – входной дискретный сигнал такой системы, а  $y(k)$  – ее дискретный выходной сигнал ( $k = 0, 1, 2, \dots$ ). Тогда передаточная функция  $W(z)$  такой системы имеет вид

$$W(z) = \frac{Y(z)}{U(z)},$$

где  $U(z)$ ,  $Y(z)$  – это  $z$ -преобразования для сигналов  $u(k)$  и  $y(k)$  соответственно:

$$U(z) = Z u(k) = \sum_0^{\infty} u(k) z^{-k},$$

$$Y(z) = Z y(k) = \sum_0^{\infty} y(k) z^{-k}.$$

**Методы нелинейной динамики.** Основными методами являются фрактальный анализ и дробное дифференцирование, а также искусственные нейронные сети. Рассмотрим указанные методы.

**Фрактальный анализ** оценивает фрактальные характеристики данных. Он включает методы определения фрактальной размерности и других фрактальных характеристик объекта. Важное ограничение фрактального анализа заключается в том, что эмпирически определенная фрактальная размерность не обязательно доказывает, что модель является фрактальной.

Понятие фрактала связано с объектами, удовлетворяющими двум критериям: самоподобие и дробная размерность. Первый означает, что объект состоит из подразделений на нескольких уровнях, которые напоминают структуру всего объекта. Вторым критерием для фрактального объекта является наличие дробной размерности. Это требование отличает фракталы от евклидовых объектов,

которые характеризуются целочисленной размерностью.

Для обработки сигналов медицинского происхождения используют переход от временного ряда к новому объекту, сформированному в фазовом пространстве конечной размерности, называемом восстановленным аттрактором. Для его характеристики могут использоваться различные меры, из которых наиболее фундаментальным представляется его фрактальная размерность [6, 7].

Наиболее удобным для исследования ауторегуляции мозгового кровообращения представляется размерность Реньи.

**Энтропия Реньи** является семейством функционалов, используемых в качестве меры неопределенности или случайности некоторой системы. Если некоторая система имеет дискретное множество доступных состояний  $X = \{x_1, \dots, x_n\}$ , которому соответствует распределение вероятностей  $p_i$  для  $i = 1, \dots, n$  (то есть  $p_i$  – вероятности пребывания системы в состояниях  $x_i$ ), тогда энтропия Реньи с параметром  $q$  (при  $q \geq 0$ ) системы определяется как

$$H_q(p) = \frac{1}{1-q} \log \sum_{i=1}^N p_i^q.$$

Так как  $\sum_{i=1}^N p_i = 1$ , то при выполнении условия  $q \rightarrow 1$  она сходится к энтропии Шеннона, имеющей вид

$$H(p) = - \sum_{i=1}^N p_i \ln p_i.$$

Однако при анализе сигналов медицинского мониторинга чаще встречаются явления, которые требуют расширения понятия фрактала на сложные структуры с несколькими показателями размерности. Сложные фракталы, называемые мультифракталами, встречаются в медицине (и вообще в природе) чаще других. Фактически мультифрактальный подход означает, что изучаемый объект можно разделить на части, для каждой из которых наблюдаются свои свойства самоподобия. Для количественного описания этих частей требуется большое



число характеристик. В частности, спектр таких процессов нельзя описать степенным законом с единственным показателем  $\beta$ .

Максимум модуля вейвлет-преобразования (WTMM) – это метод определения фрактальной размерности сигнала. Он использует построение линии локального максимума вейвлет-преобразования и дает возможность разделения области времени и масштаба сигнала на области фрактальной размерности. Непрерывное вейвлет-преобразование функции  $f(x)$  определяется по следующей формуле:

$$W_{\psi}(a, b) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \psi^* \left( \frac{x-b}{a} \right) dx,$$

где  $a$  – параметр масштаба,  $b$  – координата или время.

Начальный сигнал  $f(x)$  делится с помощью функции  $\psi(x)$ , генерируемой из солитоноподобных функций, с особенностями, полученными при его масштабных измерениях и сдвигах. В простейшем варианте (когда используют показатель Холдера  $h$ ) исследуется масштабирование одной из линий (например, максимальной):

$$|W_{\psi}(t_i, s)| \sim s^{h(t_i)}.$$

Большую часть информации, передаваемой сигналом, несут его особенности в виде нерегулярных структур и переходных явлений. Вейвлет-преобразование является эффективным методом поиска и идентификации этих особенностей, благодаря способности преобразования разлагать сигнал на блоки, которые локализованы как по времени, так и по частоте. Такая способность позволяет определять локальную регулярность сигнала [8].

Локальная регулярность функции часто измеряется с помощью показателей Липшица [8], также называемых показателем Гёльдера. Поясним это следующим образом.

Пусть  $n$  – положительное целое число и  $n \leq \alpha \leq n + 1$ . Функция  $f(x)$  называется липши-

цевой  $\alpha$  в точке  $x_0$  тогда и только тогда, когда существуют две положительные постоянные  $A$  и  $h_0$ , а также многочлен  $P_n(x)$  (порядка  $n$ ), такой что для  $h < h_0$  справедливо следующее неравенство [9]:

$$|f(x_0 + h) - P_n(h)| \leq A |h|.$$

Мы утверждаем, что функция имеет особенность в точке  $x_0$ , если она не является липшицевой 1 в точке  $x_0$ . Дело в том, что когда функция непрерывно дифференцируема в некоторой точке, ее показатель Липшица равен единице в этой точке и поэтому в этом месте нет сингулярности. На практике проверка вышеперечисленных условий слишком сложна, поэтому используют более простые и менее строгие критерии сингулярности функций.

*Искусственные нейронные сети (ИНС).* Современные медицинские экспертные системы позволяют определять существенные изменения в поведении организма, а также осуществляют поддержку принятия решения о проведении необходимого медицинского вмешательства. Искусственные нейронные сети обладают способностью к самообучению на основе данных медицинского мониторинга. Они представляет собой систему соединенных между собой простых процессоров (искусственных нейронов). Каждый процессор взаимодействует с сигналами, которые он получает, и сигналами, которые он посылает другим процессорам. Важным достоинством нейронных сетей является возможность их обучения. Технически обучение состоит в нахождении коэффициентов связей между нейронами.

Искусственный нейрон обычно представляют как нелинейную функцию (активации или срабатывания) от линейной комбинации входных сигналов (рис. 3). Полученный результат посылается на единственный выход. Затем соединяют выходы одних нейронов с входами других, образуя сеть.

Практически сеть реализуется в виде перцептронов. Перцептрон состоит из датчиков, ассоциативных и реагирующих элементов [9].

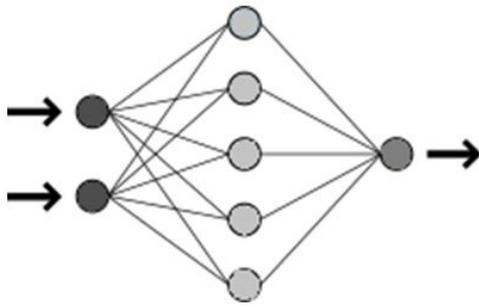


Рис. 3. Схема простой нейронной сети. Черными кружками показаны входные и выходные узлы, серыми – скрытые узлы ([https://ru.wikipedia.org/wiki/Нейронная\\_сеть](https://ru.wikipedia.org/wiki/Нейронная_сеть))

Сеть радиально-базисных функций представляет собой искусственную нейронную сеть, которая использует радиальные базисные функции (RBF) как функции активации. Эти функции имеют вид

$$f(x) = \varphi\left(\frac{x^2}{\sigma^2}\right),$$

например,

$$f(x) = \exp\left(-\frac{x^2}{\sigma^2}\right),$$

где  $x$  – вектор входных сигналов нейрона,  $\sigma$  – ширина окна,  $\varphi$  – убывающая функция.

**Метод обратного распространения ошибки** – это итеративный градиентный алгоритм, который используется для минимизации ошибки работы многослойного перцептрона и получения нужного выхода. Основная идея этого метода состоит в распространении сигналов ошибки от выходов сети к ее входам, в направлении, обратном прямому распространению сигналов в обычном режиме работы.

**Ортогональное дополнение сигнала. Преобразование Гильберта – Хуанга.** Естественные физические процессы являются нелинейными и нестационарными. Широко распространенный подход наложения линейного строения на нелинейную систему не всегда дает достоверные результаты. Должна

быть исследована подробная динамика данных, поскольку важной характеристикой нелинейных процессов является их изменение в частотно-временной области.

Пусть имеется сигнал  $S(t)$ . Ортогональным дополнением этого сигнала называется сигнал  $S_{or}(t)$  такой, что

$$\int_{-\infty}^{\infty} S(t) \cdot S_{or}(t) dt = 0.$$

Преобразование Гильберта (Hilbert Transform) позволяет рассчитать ортогональное дополнение сигнала:

$$S_{or}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{S(\tau)}{\pi(t-\tau)} d\tau.$$

Преобразование Гильберта есть результат свертки сигнала  $S(t)$  с функцией  $h(t) = 1/\pi t$ , называемой ядром указанного преобразования. Частотную и фазовую характеристики этого преобразования можно получить с помощью преобразования Фурье:

$$H(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\pi t} \exp(-i\omega t) dt = -i \operatorname{sign} \omega.$$

Модуль и фазовый сдвиг преобразования Гильберта определяется по следующим формулам:

$$|H(\omega)| = 1, \omega \neq 0, \Phi(\omega) = -\frac{\pi}{2} \operatorname{sign} \omega.$$

Преобразование Гильберта – Хуанга (англ. ННТ) – это преобразование, которое представляет собой разложение сигнала на функции, которые получили название «эмпирических мод» (метод EMD), с последующим применением преобразования Гильберта к полученным компонентам разложения. Оно состоит в следующем.

Пусть  $X(t)$  – анализируемый сигнал. Суть метода Empirical Mode Decomposition (EMD) – последовательное вычисление эмпирических мод  $c_j$  и остатков

$$r_j = r_{j-1} - c_j \quad (j = 1, 2, \dots, n),$$

$$r_0 = X(t).$$

В результате вычислений получается разложение сигнала вида

$$X(t) = \sum_{j=1}^n c_j + r_n,$$

где  $n$  – количество эмпирических мод, которое устанавливается в ходе вычислений.

### Применение методов обработки сигналов к исследованию регуляции мозгового кровообращения

В работе [10] представлены методы обработки сигналов; при этом авторы сами оговаривают, что данные методы рассмотрены вне влияния на результаты и их воспроизводимость. В другом исследовании [11] утверждается, что отклик скорости мозгового кровотока (CBFV) можно интерпретировать как своего рода пошаговый ответ системы контроля и количественно определять с помощью индекса ауторегуляции (ARI) в диапазоне значений от 0 до 9.

Другой подход к количественной оценке динамической церебральной ауторегуляции (DCA) состоит в анализе передаточной функции (TFA) предполагаемой системы линейного контроля, где в качестве входного сигнала берется системное артериальное давление (SAP), а в качестве выходного – скорость мозгового кровотока (CBFV) [12–14]. При этом коэффициент усиления и фаза передаточной функции оцениваются по авто- и кросс-спектрам SAP и CBFV, а уровень линейной зависимости между ними выражается согласованностью системы. Анализ передаточной функции позволяет найти функцию отклика шага и затем оценить ARI системы, используя метод наименьших квадратов. Для каждого из 10 ARI-ответов определяется сумма квадратов разностей с TFA-ответом. Ограничивающим фактором в клиническом использовании величины DCA выступает высокая вариабельность, наблюдаемая в расчетных параметрах, таких как усиление, фаза и ARI.

Передаточная функция была рассчитана следующим образом [12 – 14]:

$$H(f) = \frac{S_{xy}(f)}{S_{xx}(f)},$$

где  $S_{xx}(f)$  – автоспектр изменения SAP,  $S_{xy}(f)$  – кросс-спектр между SAP- и CBFV- сигналами.

Величина передаточной функции  $|H(f)|$  и фазовый спектр  $U(f)$  были получены из вещественной ( $H_R(f)$ ) и мнимой ( $H_I(f)$ ) частей передаточной функции как

$$|H_f| = \sqrt{[H_R(f)]^2 + [H_I(f)]^2},$$

$$U(f) = \arctg \frac{H_I(f)}{H_R(f)}.$$

Квадратичная функция когерентности  $\gamma^2(f)$  была вычислена как

$$\gamma^2(f) = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f)S_{yy}(f)},$$

где  $S_{yy}(f)$  – автоспектр изменения CBFV.

Квадратичная функция когерентности отражает глубину линейной связи между SAP и CBFV для каждой частоты в пределах от 0 до 1.

Имеется альтернативный подход для преодоления некоторых трудностей вышеописанного метода: спектральный Фурье-анализ данных, полученных путем мультимодального анализа давления-потока (MMPF) [14, 15]. Авторы показали, что анализ MMPF может быть менее чувствительным к нестационарности данных и их трендам. В исследовании пациентов с черепно-мозговыми травмами была показана лучшая воспроизводимость данных MMPF, по сравнению с ARI [16]. Также была предпринята попытка применить нелинейные подходы для оценки DCA [17, 18], однако не были доказаны явные преимущества таких подходов.

Чтобы обеспечить надежную интерпретацию результатов оценки DCA, уровни ко-

герентности должны превышать уровень, выше которого когерентность существенно отличается от нуля. Вычисления, основанные на степенях свободы, привели к минимально необходимому квадрату уровня когерентности 0,06 для 15-минутных эпизодов спонтанного дыхания и 0,20 для 5-минутных периодов дыхания по 6 цикл/мин.

По данным ряда авторов, оценку состояния динамической ауторегуляции мозгового кровотока с помощью анализа передаточной функции следует проводить при наличии уровня когерентности не менее 0,5 – 0,6 [19].

Алгоритм проведения кросс-спектрального анализа состоит в следующем:

*Шаг 1.* Рассчитываются амплитуды линейной скорости кровотока (BFV) и системного артериального давления (SAP) в диапазонах внутричерепных *V*-волн и волн Майера (*M*-волны).

*Шаг 2.* Рассчитывается когерентность между *M*-волнами артериального давления и линейной скоростью кровотока (BFV); важен участок, где значение когерентности не менее 0,5.

*Шаг 3.* Рассчитывается фазовый сдвиг между *M*-волнами артериального давления и

скоростью кровотока.

На рис. 4 – 7 приведены примеры расчетных частотных зависимостей, полученных по приведенному алгоритму. По горизонтальной шкале откладывается частота медленных колебаний системной и церебральной гемодинамики. Видно, что наиболее информативная часть соответствующих зависимостей лежит в области, где когерентность превышает значение 0,5.

В работе [20] изучено влияние спонтанных колебаний среднего артериального давления от одного сердечного сокращения до следующего и конечных приливных колебаний углекислого газа от одного вдоха до следующего на ритмические колебания скорости мозгового кровотока с использованием методологии сети Лагерра – Вольтерра для нелинейных множественных входов. Полученные результаты также указывают на нелинейность и динамичность церебральной ауторегуляции (зависимость от частоты медленных колебаний системной и церебральной гемодинамики частоты). Нелинейности оказываются активными, как правило, в низкочастотном диапазоне (ниже 0,04 Гц). Модели также обнаруживают значительные нестационарности ритмических колебаний

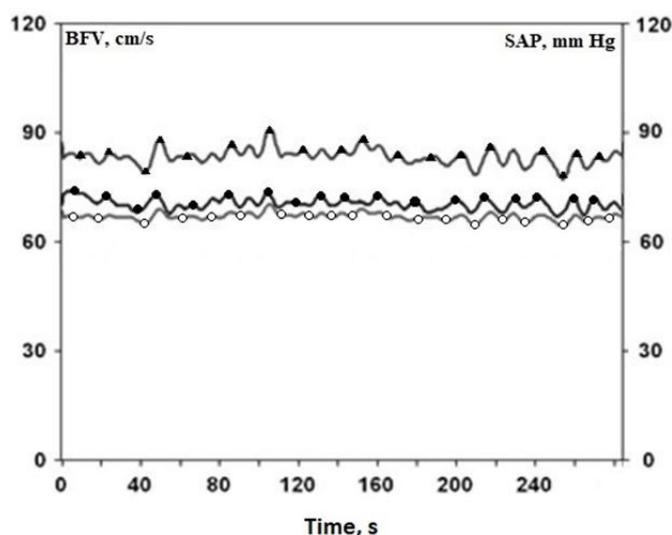


Рис. 4. Непрерывная регистрация в течение 4 мин SAP – системного артериального давления (верхняя кривая) и BFV – линейной скорости кровотока в правой (R) и левой (L) средних мозговых артериях (средняя и нижняя кривые соответственно)



скорости мозгового кровотока, причем большая вариабельность присуща влиянию углекислоты на динамику этой скорости.

В работе [21] эффекты различных методов спектральной оценки сигналов сравнивались между собой с использованием смоделированных и клинических данных. Было показано, что данные при отсутствии трен-

да могут привести к искусственному пику в низкочастотной области оценочных спектров мощности. Это указывает на недостаток использованной модели, и пик нельзя брать в качестве доказательства того, что эти колебания имеют физиологическую основу. Там же [21] описан количественный метод, который можно применять для оценки низ-

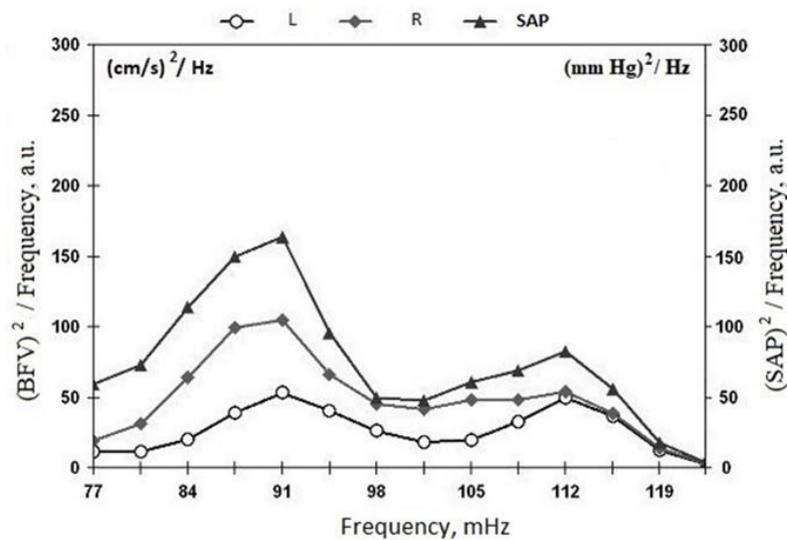


Рис. 5. Нормализованные на частоту амплитудно-частотные характеристики SAP (верхняя кривая) и BFV в правой (R) и левой (L) средних мозговых артериях (средняя и нижняя кривые соответственно) в диапазоне *B*- и *M*-волн. Пример расчетных результатов

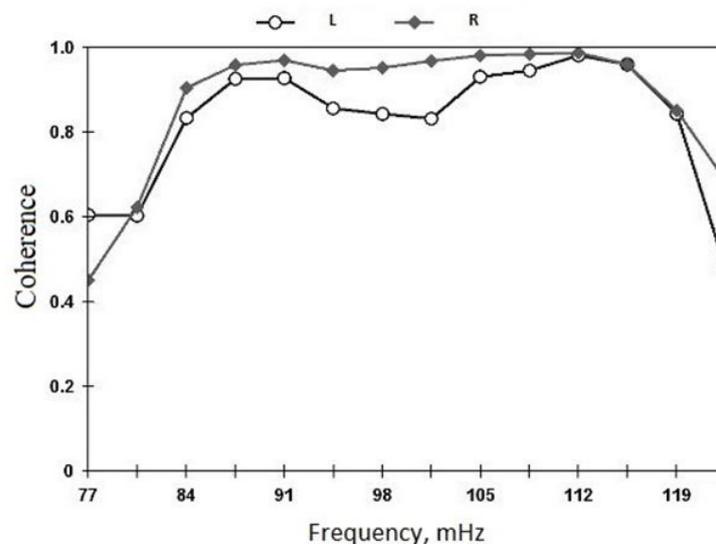


Рис. 6. Пример рассчитанной когерентности между *M*-волнами SAP и BFV в правой (R) и левой (L) средних мозговых артериях в диапазоне *B*- и *M*-волн (важен участок, где когерентность не менее 0,5)

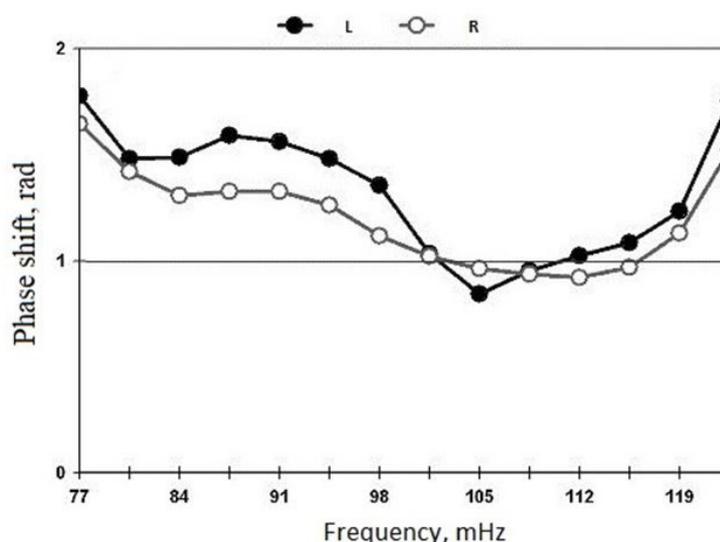


Рис. 7. Рассчитанные частотные характеристики фазового сдвига между *M*-волнами SAP и BFV в правой (R) и левой (L) средних мозговых артериях в диапазоне *B*- и *M*-волн

кочастотных колебаний. С помощью этого метода низкочастотные колебания в тренде линейной скорости кровотока в магистральных церебральных артериях, измеренной с помощью транскраниальной доплерографии, были обнаружены у десяти из семнадцати здоровых взрослых (средняя частота указанных колебаний составляла  $0,021 \pm \pm 0,007$  Гц), что согласуется с более ранними результатами.

В работе [22] подчеркивается, что традиционные математические подходы, основанные на теориях стационарных сигналов, не могут решать проблемы, связанные с нестационарностью, и, следовательно, не позволяют надежно оценивать нелинейные взаимодействия в физиологических системах. В обзоре [22] авторы обсуждают новый метод мультимодального анализа давления-потока (MMPF), в котором применяется преобразование Гильберта – Хуанга для количественной оценки динамической церебральной ауторегуляции (DCA). Метод использован для изучения взаимодействия между нестационарной скоростью мозгового кровотока (CBFV) и артериальным давлением (SAP). DCA является важным механизмом, ответственным за контроль мозгового кровотока

в ответ на колебания системного давления за период нескольких сердечных сокращений. Состояние DCA традиционно оценивают по взаимосвязи между хорошо выраженными системными колебаниями SAP и BFV, вызванными клиническими испытаниями. Однако надежная неинвазивная оценка DCA остается по-прежнему нерешенной проблемой в клинической и диагностической медицине. Этот краткий обзор [22] предоставляет следующую информацию:

- результаты анализа передаточной функции (TFA), который традиционно используется для количественного определения состояния DCA;

- описание метода MMPF и его модификации;

- алгоритм и технические аспекты улучшенного метода MMPF;

- обзор клинического применения MMPF и его чувствительности для выявления аномалий DCA в клинических исследованиях.

Применение метода MMPF позволяет разлагать сложные нестационарные сигналы SAP и CBFV на несколько эмпирических режимов адаптивно, так что флуктуации, вызванные определенным физиологическим процессом, можно представлять в соответ-



ствующем эмпирическом режиме. Используя эту технику, авторы показали, например, что для DCA характерны конкретные фазовые задержки между колебаниями SAP и CBFV и что фазовые сдвиги значительно снижаются у пациентов с гипертонической болезнью, с диабетом и с инсультом с нарушенной DCA. Кроме того, новый метод позволяет надежно оценивать состояние DCA, если использовать не только данные, собранные во время клинических испытаний, но и самопроизвольные колебания SAP/CBPV в условиях отдыха.

В работах [23, 24] динамическая ауторегуляция церебральной гемодинамики у здоровых людей изучается с использованием сети Лагерра – Вольтерра для систем с быстрой и медленной динамикой. Поскольку ауторегуляция мозга определяется различными физиологическими механизмами со значительно отличающимися временными факторами, этот подход используется для демонстрации эффективности нового метода. Результаты представлены авторами как во времени, так и в частотных областях. Они показали, что церебральная ауторегуляция представляет собой нелинейную и динамическую частотно-зависимую систему со значительной нестационарностью. Количественное определение последней показывает большую изменчивость в определенных полосах частот для каждого субъекта в диапазонах низких и средних частот ниже 0,1 Гц. Нелинейная динамика выделяется также в нижней и средней части диапазона, где частотный ответ системы проявляет себя в меньшей степени.

Цель исследования в работе [25] состояла в анализе низкочастотных изменений в MAP и ICP с помощью альтернативного алгоритма, разработанного на основе индекса пресорной реактивности (PRx); последний использует поминутные значения MAP и ICP для их корреляции с результатами наблюдения пациентов через 6 мес. Величину L-PRx рассчитывали как коэффициент подвижной линейной корреляции (Пирсона), используя минутное значение во временном окне продолжительностью 20 мин из 20 последова-

тельных значений MAP и ICP. Эпизоды без артефактов MAP и ICP и полученные CPP и L-PRx, а также значения MD были усреднены по времени, поэтому каждый пациент был охарактеризован одним набором данных. Обычно использовались непараметрические статистические методы, поскольку большинство наших переменных не соответствовало нормальному распределению, в частности, ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета SPSS v18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

В работе [26] указано, что решение о том, какой метод использовать для количественной оценки церебральной ауторегуляции, остается вопросом личного выбора. Однако следует заметить, что анализ передаточной функции продолжает оставаться популярным подходом, принятым в исследованиях, основанных на изучении спонтанных колебаний артериального давления.

Целью работы [26] является улучшение стандартизации параметров и настроек, принятых для анализа передаточной функции в исследованиях динамической церебральной ауторегуляции. Динамическая взаимосвязь между артериальным давлением и церебральным кровотоком (CBF) имеет характеристики фильтра верхних частот. Предполагается, что адаптация церебральных артериол в ответ на изменения давления происходит недостаточно быстро, для того чтобы противостоять высокочастотным колебаниям (свыше 0,20 Гц) CPP. Как следствие, высокочастотные колебания беспрепятственно преобразуются в колебания в CBF. Напротив, более медленные колебания частоты (ниже 0,20 Гц, но наиболее эффективно ниже 0,05 Гц) могут противодействовать церебральным артериолам и поэтому ослабляются.

Авторы работы констатируют, что были разработаны различные методы неинвазивной оценки DCA, основанные на спонтанных колебаниях SAP и CBF в покое, т. е.

анализ коэффициента корреляции ( $Mx$ ), определение ауторегуляторного индекса, анализ передаточной функции (TFA),

нелинейный анализ с использованием разложений Лагерра ядер Вольтерра, или авторегрессия,

мультимодальный анализ давления-потока.

Следует все же признать упрощением, когда предполагается, что все эти методы позволяют измерять динамическую авторегуляцию. Методы лишь предоставляют метрики для описания взаимосвязи между давлением и расходом, и в действительности эти параметры подвержены многим другим воздействиям, кроме СА. Использование функции когерентности может помочь определить условия, когда оценки усиления и фазы могут оказаться ненадежными. На каждой частоте когерентность может варьироваться от нуля до единицы. Это аналог квадрата коэффициента корреляции. Он по сути выражает долю выходной дисперсии, которую можно трактовать как соответствующую входную мощность на каждой частоте. Для линейных систем с высоким отношением сигнал/шум (SNR) и одномерным отношением входная/выходная мощность, когерентность равна единице. С другой стороны, когерентность будет приближаться к нулю, если значение SNR низкое, системы обладают существенной нелинейностью или если есть другие переменные, влияющие на выходную мощность.

Несмотря на солидный теоретический опыт применения анализа трансферной функции, практическая реализация TFA предполагает выбор относительно большого количества параметров и настроек. Литературные данные по применению TFA для ДСА обнаруживают значительные различия в практическом использовании, что ограничивает сравнение результатов подобных исследований и препятствует продвижению клинического применения этих методов. Например, одним из последствий указанного отсутствия стандартизации была трудность установить четко определенные пределы того, что считать нормальным, а что нарушенными состояниями авторегуляции [27, 28].

В работе [29] представлены современные данные о сути метода анализа передаточной

функции, ее месте среди способов изучения церебральной ауторегуляции, а также о его преимуществах и недостатках. Показано, что ауторегуляция мозгового кровотока во многом определяет взаимоотношения между мозговым кровотоком и церебральным перфузионным давлением, поэтому информация о состоянии ауторегуляции важна для диагностики и прогнозирования нарушений мозгового кровообращения. Динамическая ауторегуляция мозгового кровотока представляет собой частотно-зависимый феномен, функционируя как фильтр высоких частот. Анализ передаточной функции является одним из трех наиболее часто используемых способов изучения динамической церебральной ауторегуляции, который за два последних десятилетия получил существенное развитие и применение.

### Заключение

Анализ современных исследований, посвященных регуляции мозгового кровообращения человека, показал, что в большинстве из них используются методы обработки сигналов, поступающих от измерительных комплексов с преобразованием этих сигналов в цифровую форму. Остается предметом дискуссии специалистов, какими считать процессы регуляции – линейными или нелинейными. В первом случае имеется набор хорошо известных методов анализа, что упрощает процесс исследования. Однако следует отметить, что реальные процессы являются сугубо нелинейными. Анализ нелинейных систем является бурно развивающимся направлением современной науки, но на сегодняшний день нет единого мнения о наилучшем описании реальных взаимодействий в организме. Ясно, что необходимо привлекать весь арсенал достижений математической науки к обработке сигналов, принимаемых с медицинского оборудования. Таким образом, предстоит еще большая работа по развитию и совершенствованию систем мониторинга и анализа системы регуляции мозгового кровообращения.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (договор № 19-29-01190\19 по теме «Разработка и применение методов математического анализа физиологических параметров

для оперативной диагностики патологических состояний пациентов с оценкой рисков их перехода в критические состояния в режиме реального времени»).

### Приложение

#### Список общепринятых аббревиатур медицинских терминов, использованных в статье

Термин	Русское	Английское
Центральное венозное давление	ЦВД	CVP
Внутричерепное давление	ВЧД	ICP
Церебральное перфузионное давление	ЦПД	CPP
Системное артериальное давление	САД	SAP
Ауторегуляция мозгового кровотока	АРМК	AR
Линейная скорость кровотока	ЛСК	BFV
Средняя мозговая артерия	СМА	MCA
Индекс ауторегуляции	Индекс АРМК	ARI
Динамическая церебральная ауторегуляция	ДЦА	DCA
Скорость мозгового кровотока	СМК	CBFV
Мультимодальный анализ давления-потока	ММДП	MMPF
Микродиализ	МД	MD
Мозговой кровоток	МК	CBF
Быстрое преобразование Фурье	БПФ	FFT
Максимум модуля вейвлет-преобразования	ММВП	WTMM
Искусственные нейронные сети	ИНС	ANN
Радиальные базисные функции	РБФ	RBF
Преобразование Гильберта – Хуанга	ПГХ	HHT
Последовательное вычисление эмпирических мод	ПВЭМ	EMD
Анализ трансферной функции	АТФ	TFA
Отношение сигнал / шум	ОСШ	SNR

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Регуляция мозгового кровообращения. Ауторегуляция. Режим доступа: [https://meduniver.com/Medical/Xirurgia/autoregulaciya\\_mozgovogo\\_krovoobrachenia.html](https://meduniver.com/Medical/Xirurgia/autoregulaciya_mozgovogo_krovoobrachenia.html)

2. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Постовалов С.Н., Чимитова Е.В. Статистический анализ данных, моделирование и исследование вероятностных закономерностей. Компьютерный подход. Раздел 4.9. Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2011. 888 с.

3. Никулин М.С. Критерий хи-квадрат для непрерывных распределений с параметрами сдвига и масштаба // Теория вероятностей и ее применение. 1973. №3 (18) С. 583–591.

4. Нуссбаумер Г. Быстрое преобразование Фурье и алгоритмы вычисления сверток. М.: Радиоисвязь, 1985. 282 с.

5. Domínguez A. A history of the convolution operation // IEEE Pulse. 2015. Vol. 6. No. 1. Pp. 38–49.

6. **Антонов В.И., Загайнов А.И., Ву Ван Ку-анг.** Динамический фрактальный анализ вариабельности сердечного ритма // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Информатика. Телекоммуникации. Управление. 2012. №1 (140) С. 88–94.
7. **Antonov V., Zagaynov A.** Software package for calculating the fractal and cross spectral parameters of cerebral hemodynamic in a real time mode // *New Trends in Stochastic Modeling and Data Analysis*. Ch. 7. Demography and Related Applications. ISAST, 2015. Pp. 339–345.
8. **Добешин И.** Десять лекций по вейвлетам. Ижевск: НИЦ Регулярная и хаотическая динамика, 2001. 464 с.
9. **Antonov V., Tarkhov D., Vasilyev A.** Unified approach to constructing the neural network models of real objects. Part 1. // *Mathematical Methods in the Applied Science*. 2018. Vol. 41. No. 18. Pp. 9244–9251.
10. **Gommer E.D., Shijaku E., Mess W.H., Reulen J.P.H.** Dynamic cerebral autoregulation: different signal processing methods without influence on results and reproducibility // *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2010. Vol. 48. No. 12. Pp. 1243–1250.
11. **Tiecks F.P., Lam A.M., Aaslid R., Newell D.W.** Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements // *Stroke*. 1995. Vol. 26. No. 6. Pp. 1014–1019.
12. **Blaber A.P., Bondar R.L., Stein F., Dunphy P.T., Moradshahi P., Kassam M.S., Freeman R.** Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients // *Stroke*. 1997. Vol. 28. No. 9. Pp. 1686–1692.
13. **Panerai R.B., Dawson S.L., Potter J.F.** Linear and nonlinear analysis of human dynamic cerebral autoregulation // *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*. 1999. Vol. 277. No. 3. Pp. H1089–H1099.
14. **Zhang R., Zuckerman J.H., Giller C.A., Levine B.D.** Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans // *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*. 1998. Vol. 274. No. 1. Pp. H233–H241.
15. **Czosnyka M., Smielewski P., Lavinio A., Pickard J.D., Panerai R.** An assessment of dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations of cerebral blood flow velocity: a comparison of two models, index of autoregulation and mean flow index // *Anesthesia & Analgesia*. 2008. Vol. 106. No. 1. Pp. 234–239.
16. **Novak V., Yang A.C., Lepicovsky L., Goldberger A.L., Lipsitz L.A., Peng C.-K.** Multimodal pressure-flow method to assess dynamics of cerebral autoregulation in stroke and hypertension // *BioMedical Engineering Online*. 2004. Vol. 3. No. 1. P. 39.
17. **Hu K., Peng C.K., Czosnyka M., Zhao P., Novak V.** Nonlinear assessment of cerebral autoregulation from spontaneous blood pressure and cerebral blood flow fluctuations // *Cardiovascular Engineering*. 2008. Vol. 8. No. 1. Pp. 60–71.
18. **Liau B.Y., Yeh S.J., Chiu C.C., Tsai Y.C.** Dynamic cerebral autoregulation assessment using chaotic analysis in diabetic autonomic neuropathy // *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2008. Vol. 46. No. 1. Pp. 1–9.
19. **Семенютин В.Б., Печиборщ Д.А., Алиев В.А.** Оценка динамической ауторегуляции мозгового кровотока с помощью передаточной функции // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013. № 2 (42). С. 180–188.
20. **Mitsis G.D., Poulin M.J., Robbins P.A., Marmarelis V.Z.** Nonlinear modeling of the dynamic effects of arterial pressure and CO<sub>2</sub> variations on cerebral blood flow in healthy humans // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2004. Vol. 51. No. 11. Pp. 1932–1943.
21. **Müller T., Reinhard M., Oehm E., Hetzel A., Timmer J.** Detection of very low-frequency oscillations of cerebral haemodynamics is influenced by data detrending // *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2003. Vol. 4. No.1. Pp. 69–74.
22. **Lo M.T., Novak V., Peng C.-K., Liu Y., Hu K.** Nonlinear phase interaction between non-stationary signals: a comparison study of methods based on Hilbert – Huang and Fourier transforms // *Physical Review. E*. 2009. Vol. 79. No. 6. P. 061924.
23. **Mitsis G.D., Marmarelis V.Z.** Modeling of nonlinear physiological systems with fast and slow dynamics. I. Methodology // *Annals of Biomedical Engineering*. 2002. Vol. 30. No. 2. Pp. 272–281.
24. **Mitsis G.D., Zhang R., Levine B.D., Mar-**



**marelis V.Z.** Modeling of nonlinear physiological systems with fast and slow dynamics. II. Application to cerebral autoregulation // *Annals of Biomedical Engineering*. 2002. Vol. 30. No. 4. Pp. 555–565.

25. **Sánchez-Porrás R., Santos E., Czosnyka M., Zheng Z., Unterberg A.W., Sakowitz O.W.** ‘Long’ pressure reactivity index (L-PRx) as a measure of autoregulation correlates with outcome in traumatic brain injury patients // *Acta Neurochirurgica*. 2012. Vol. 154. No. 9. Pp. 1575–1581.

26. **Claassen J.A.H.R., Meel-van den Abeelen A.S.S., Simpson D.M., Panerai R.B.** Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the international cerebral autoregulation research network // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016. Vol. 36.

No. 4. Pp. 665–680.

27. **Bendat J.S., Piersol A.G.** Decomposition of waveforces into linear and nonlinear components // *Journal of Sound and Vibration*. 1986. Vol. 106. No. 3. Pp. 391–408.

28. **Panerai R.B.** Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans – a review of measurement methods // *Physiological Measurement*. 1998. Vol. 19. No. 3. Pp. 305–338.

29. **Semenyutin V., Asaturyan G., Nikiforova F., Aliev V., Panuntsev G., Ibyaminov V., Savello A., Patzak A.** Predictive value of dynamic cerebral autoregulation assessment in surgical management of patients with high-grade carotid artery stenosis // *Frontiers in Physiology*. 2017. Vol. 8. November. P. 872.

*Статья поступила в редакцию 19.04.2020, принята к публикации 28.05.2020.*

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**АНТОНОВ Валерий Иванович** – доктор технических наук, заведующий кафедрой высшей математики Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
antonovi@mail.ru

**СЕМЕНЮТИН Владимир Борисович** – доктор биологических наук, заведующий лабораторией церебральной патологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация.

197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2  
lbcp@mail.ru

**АЛИЕВ Вугар Али оглы** – доктор медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация.

195257, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14  
neurosurgery2@eliz.ru

#### REFERENCES

1. Regulation of cerebral circulation, Autoregulation. [https://meduniver.com/Medical/Xirurgia/autoregulaciya\\_mozgovogo\\_krovoobraschenia.html](https://meduniver.com/Medical/Xirurgia/autoregulaciya_mozgovogo_krovoobraschenia.html).

2. **Lemeshko B.Yu., Lemeshko S.B., Postovalov S.N., Chimitova E.V.** Statisticheskiy analiz dannykh, modelirovaniye i issledovaniye veroyatnostnykh zakonomernostey. Kompyuternyy podkhod [Statistical analysis of data, modeling and study of probabilistic trends. Computer approach],

Novosibirsk State Technical University Publishing, Novosibirsk, 2011.

3. **Nikulin M.S.**, Chi-square test for continuous distributions with location and scale parameters, *Theory of Probability and its Applications*. 18 (3) (1973) 559–568.

4. **Nussbaumer H.J.**, Fast Fourier transform and convolution algorithms, Springer Series in Information Series, Springer-Verlag, Berlin, Heidel-

berg, 1981.

5. **Domínguez A.**, A history of the convolution operation, *IEEE Pulse*. 6 (1) (2015) 38–49.

6. **Antonov V.I., Zagaynov A.I., Vu van Quang**, The dynamic fractal analysis of heart rate variability, *St. Petersburg State Polytechnical University Journal. Computer Science. Telecommunications and Control Systems*. 140 (1) (2012) 88–94.

7. **Antonov V., Zagaynov A.**, Software package for calculating the fractal and cross spectral parameters of cerebral hemodynamic in a real time mode, In: *New Trends in Stochastic Modeling and Data Analysis*, Ch. 7. Demography and Related Applications, *ISAST* (2015) 339–345.

8. **Daubechies I.**, Ten lectures on wavelets, *SIAM*, Philadelphia, 1992.

9. **Antonov V., Tarkhov D., Vasilyev A.**, Unified approach to constructing the neural network models of real objects, Part 1, *Mathematical Methods in the Applied Science*. 41 (18) (2018) 9244–9251.

10. **Gommer E.D., Shijaku E., Mess W.H., Reulen J.P.H.**, Dynamic cerebral autoregulation: different signal processing methods without influence on results and reproducibility, *Medical & Biological Engineering & Computing*. 48 (12) (2010) 1243–1250.

11. **Tiecks F.P., Lam A.M., Aaslid R., Newell D.W.**, Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements, *Stroke*. 26 (6) (1995) 1014–1019.

12. **Blaber A.P., Bondar R.L., Stein F., et al.**, Transfer function analysis of cerebral autoregulation dynamics in autonomic failure patients, *Stroke*. 28 (9) (1997) 1686–1692.

13. **Panerai R.B., Dawson S.L., Potter J.F.**, Linear and nonlinear analysis of human dynamic cerebral autoregulation, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*. 277 (3) (1999) H1089–H1099.

14. **Zhang R., Zuckerman J.H., Giller C.A., Levine B.D.**, Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*. 274 (1) (1998) H233–H241.

15. **Czosnyka M., Smielewski P., Lavinio A., et al.**, An assessment of dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations of cerebral blood

flow velocity: a comparison of two models, index of autoregulation and mean flow index, *Anesthesia & Analgesia*. 106 (1) (2008) 234–239.

16. **Novak V., Yang A.C., Lepicovsky L., et al.**, Multimodal pressure-flow method to assess dynamics of cerebral autoregulation in stroke and hypertension, *Bio Medical Engineering Online*. 3 (1) (2004) 39.

17. **Hu K., Peng C.K., Czosnyka M., et al.**, Nonlinear assessment of cerebral autoregulation from spontaneous blood pressure and cerebral blood flow fluctuations, *Cardiovascular Engineering*. 8 (1) (2008) 60–71.

18. **Liau B.Y., Yeh S.J., Chiu C.C., Tsai Y.C.**, Dynamic cerebral autoregulation assessment using chaotic analysis in diabetic autonomic neuropathy, *Medical & Biological Engineering & Computing*. 46 (1) (2008) 1–9.

19. **Semenyutin V.B., Pechiborsch D.A., Aliev V.A.**, Transfer function assessment of dynamic cerebral autoregulation, *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. (2 (42)) (2013) 180–187.

20. **Mitsis G.D., Poulin M.J., Robbins P.A., Marmarelis V.Z.**, Nonlinear modeling of the dynamic effects of arterial pressure and CO<sub>2</sub> variations on cerebral blood flow in healthy humans, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 51 (11) (2004) 1932–1943.

21. **Müller T., Reinhard M., Oehm E., et al.**, Detection of very low-frequency oscillations of cerebral haemodynamics is influenced by data detrending, *Medical & Biological Engineering & Computing*. 4 (1) (2003) 69–74.

22. **Lo M.T., Novak V., Peng C.-K., et al.**, Nonlinear phase interaction between nonstationary signals: a comparison study of methods based on Hilbert – Huang and Fourier transforms, *Physical Review. E*. 79 (6) (2009) 061924.

23. **Mitsis G.D., Marmarelis V.Z.**, Modeling of nonlinear physiological systems with fast and slow dynamics, I. Methodology, *Annals of Biomedical Engineering*. 30 (2) (2002) 272–281.

24. **Mitsis G.D., Zhang R., Levine B.D., Marmarelis V.Z.**, Modeling of nonlinear physiological systems with fast and slow dynamics, II. Application to cerebral autoregulation, *Annals of Biomedical Engineering*. 30 (4) (2002) 555–565.

25. **Sánchez-Porras R., Santos E., Czosnyka**



**M., et al.**, ‘Long’ pressure reactivity index (L-PRx) as a measure of autoregulation correlates with outcome in traumatic brain injury patients, *Acta Neurochirurgica*. 154 (9) (2012) 1575–1581.

26. **Claassen J.A.H.R., Meel-van den Abeelen A.S.S., Simpson D.M., Panerai R.B.**, Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the international cerebral autoregulation research network, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 36 (4) (2016) 665–680.

27. **Bendat J.S., Piersol A.G.**, Decomposi-

tion of wave forces into linear and nonlinear components, *Journal of Sound and Vibration*. 106 (3) (1986) 391–408.

28. **Panerai R.B.**, Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans – a review of measurement methods, *Physiological Measurement*. 19 (3) (1998) 305–338.

29. **Semenyutin V., Asaturyan G., Nikiforova F., et al.**, Predictive value of dynamic cerebral autoregulation assessment in surgical management of patients with high-grade carotid artery stenosis, *Frontiers in Physiology*. 8 (November) (2017) 872.

*Received 19.04.2020, accepted 28.05.2020.*

### THE AUTHORS

#### **ANTONOV Valerii I.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*

29 Politechnicheskaya St., St. Petersburg, 195251, Russian Federation

antonovvi@mail.ru

#### **SEMENYUTIN Vladimir B.**

*Almazov National Medical Research Centre*

2 Akkuratov St., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

lbcp@mail.ru

#### **ALIEV Vulgar A.**

*Elizabethian Hospital*

14 Vavilovs St., St. Petersburg, 195257, Russian Federation

neurosurgery2@eliz.ru