

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ АКТИВНОСТИ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА, ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ У КРЫС ПРИ БОЛЕВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

© 2023 г. О.Е. Дик*,#

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, наб. Макарова, 6, Санкт-Петербург, 199034, Россия

#E-mail: dickviola@gmail.com

Поступила в редакцию 28.07.2023 г.

После доработки 18.08.2023 г.

Принята к публикации 06.09.2023 г.

С помощью метода вычисления усредненных условных вероятностей рекуррентностей выполнен сравнительный анализ направленности связей между различными физиологическими ритмами в виде колебаний артериального давления, дыхания и нейрональной активности нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга двух групп анестезированных крыс при отсутствии и наличии болевого воздействия. Выявлены различные варианты направленности связи между анализируемыми ритмами. Для большинства данных для крыс из контрольной группы и из группы с экспериментально вызванным колитом обнаружена статистически значимая однонаправленность связи. Болевое воздействие не изменяло направленность связи, незначительно уменьшая количество данных с однонаправленной связью. При этом ритмы, связанные с сердечно-сосудистой системой (вариабельность артериального давления крови), управлялись ритмами дыхательной системы, а ритм дыхания контролировал вариабельность нейрональной активности нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга.

Ключевые слова: направленность связи, колебания дыхания, кровяное давление, нейрональная активность.

DOI: 10.31857/S0006302923060133, EDN: RPFSEB

Анализ совместных рекуррентностей фазовых траекторий различных физических или биологических сигналов [1] позволяет выявлять различные виды синхронизации между двумя сигналами (фазовой, лаговой или обобщенной) [2] или определять направленность связей между взаимодействующими динамическими системами, генерирующими эти сигналы [3].

Так, при анализе биологических сигналов этот метод был применен для изучения фазовой синхронизации в паттернах электроэнцефалограмм у пациентов с генерализованной и фокальной формами эпилепсии и позволил различать состояния до и во время приступа эпилепсии или идентифицировать очаг эпилепсии [4]. В работе [5] этот метод был применен для определения фазовой синхронизации между прерывистой фотостимуляци-

ей и реакцией мозга с целью различения ответов в группах пациентов с повышенным артериальным давлением и с начальными проявлениями умеренных когнитивных расстройств или при их отсутствии. В работе [6] с помощью этого метода были выявлены различия в степени фазовой синхронизации между ритмическими фотостимулами и ответами мозга у пациентов с нарушениями сердечного ритма в виде мерцательной аритмии.

Определение направленности связи между динамическими системами имеет значение для понимания механизмов функционирования взаимодействующих систем. Например, в работах [7, 8] выявлена связь с преимущественным направлением воздействия со стороны 0.1 Гц колебаний вариабельности сердечного ритма на вариабельность кровенаполнения артериальных сосудов у здорового человека. При этом нарушение регуляции тонуса артериальных сосудов и частоты сердечных сокращений может приводить к патологии сердечно-сосудистой системы.

Взаимодействие сердечно-сосудистой и дыхательной систем включает в себя нервный контроль обеих систем [9]. При этом уменьшение

Сокращения: BPV — вариабельность интервалов артериального давления, NAV — вариабельность интервалов нейрональной активности, RES — частота дыхательного ритма, MCR — усредненная условная вероятность.

неврологического контроля в таких состояниях, как сон или анестезия, могут приводить к синхронизации между дыхательной и сердечно-сосудистой системами [10], а нарушения в сердечно-сосудистой системе, например, в результате острого инфаркта миокарда, могут изменять эти взаимодействия, вызывая уменьшение длительности синхронизации [11, 12], то есть патологические состояния могут изменять взаимодействия физиологических систем. В связи с этим выяснение взаимодействия между сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной системами при развитии патологического состояния представляется весьма актуальной задачей.

В данной работе в качестве патологического состояния рассматривается экспериментально вызванный у крыс колит, характеризующийся хронической абдоминальной болью. Для изучения механизмов абдоминальной боли у человека используются эксперименты на крысах, в которых ноцицептивное колоректальное растяжение имитирует боль, локализуемую в нижней части живота у пациентов с синдромом раздраженной кишки [13]. Это растяжение сопровождается реакциями нейронов каудальной вентролатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга, а также сокращениями брюшной мускулатуры и изменениями частоты сердечных сокращений и артериального давления [13, 14]. Учет системных реакций на боль, т.е. изменений ритмов сердечно-сосудистой и дыхательной систем предполагает выяснение взаимодействия между возможной вариабельностью артериального давления крови и вариабельностью интервалов нейрональной активности мозга на частоте дыхания во время болевого воздействия.

Существуют различные методы определения направленности взаимодействия слабо связанных и слабо зашумленных систем. Это методы нелинейной динамики, связанные с определением причинно-следственной связи по Грейнджеру [15], с вычислением индекса направленности с помощью фазовой динамики [16] или с нахождением совместных рекуррентностей фазовых траекторий [3].

Метод определения направленности связи на основе условных вероятностей рекуррентностей для анализа биологических экспериментальных данных впервые был использован в работе [17], в которой у беременных женщин обнаружено преимущественное направление связи от дыхательной системы к сердцу и определен двунаправленный характер связи между частотой сердечных сокращений и артериальным давлением. Однако четкая направленность связи между артериальным давлением и дыханием в работе [17] выявлена не была.

Целью данной работы является сравнительный анализ направленности связей между вариабельностью артериального давления крови и дыхания, и между вариабельностью нейрональной активности нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга и артериального давления на частоте дыхания до и во время болевого колоректального растяжения в группе здоровых крыс и крыс с экспериментально вызванным колитом с помощью метода вычисления усредненных условных вероятностей рекуррентностей.

МЕТОДЫ

Проанализированы колебания артериального давления, дыхания и нейрональной активности 20 крыс, наркотизированных уретаном (1.5 мг/кг) до и во время болевого воздействия. Данные были предоставлены лабораторией кортико-висцеральной физиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН и включали записи от контрольной группы (10 крыс) и группы (10 крыс) с экспериментальным колитом, вызванным введением спиртового раствора пикрилсульфоновой кислоты (20 мг в 0.2 мл 50%-го этанола; Sigma, США) в колоректальную область. Записи от группы крыс с вызванным колитом были получены через неделю после введения пикрилсульфоновой кислоты на пике развития колита.

Артериальное давление регистрировали датчиком давления MLT0670 (ADInstruments Ltd., Великобритания), расположенным в катетере, установленном в бедренной артерии. Колебания дыхания определяли как колебания концентрации CO_2 , измеренные на вдохе и на выдохе с помощью датчика (CapnoScan End-Tidal CO_2 Monitoring Modular System, США), находящегося в эндотрахеальной трубке. Нейрональную активность регистрировали с помощью вольфрамового электрода (WPI, США), погруженного в область каудальной вентролатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга.

Болевое воздействие означало механическое растяжение колоректальной области толстой кишки с помощью резинового баллона, которое длилось 60 с. Частота дискретизации составляла 10000 Гц. После 60-секундной релаксакции записи повторяли (до и во время воздействия) 6 раз. В целом мы проанализировали 43 записи для каждой группы крыс до и во время болевого воздействия.

На рис. 1а–в представлены короткие фрагменты экспериментальных данных нейрональной активности, колебаний артериального давления и дыхания. Кривые вариабельности интервалов артериального давления (BPV) и вариабельности интервалов нейрональной активности (NAV) показаны на рис. 1г,д. Эти кривые содержали после-

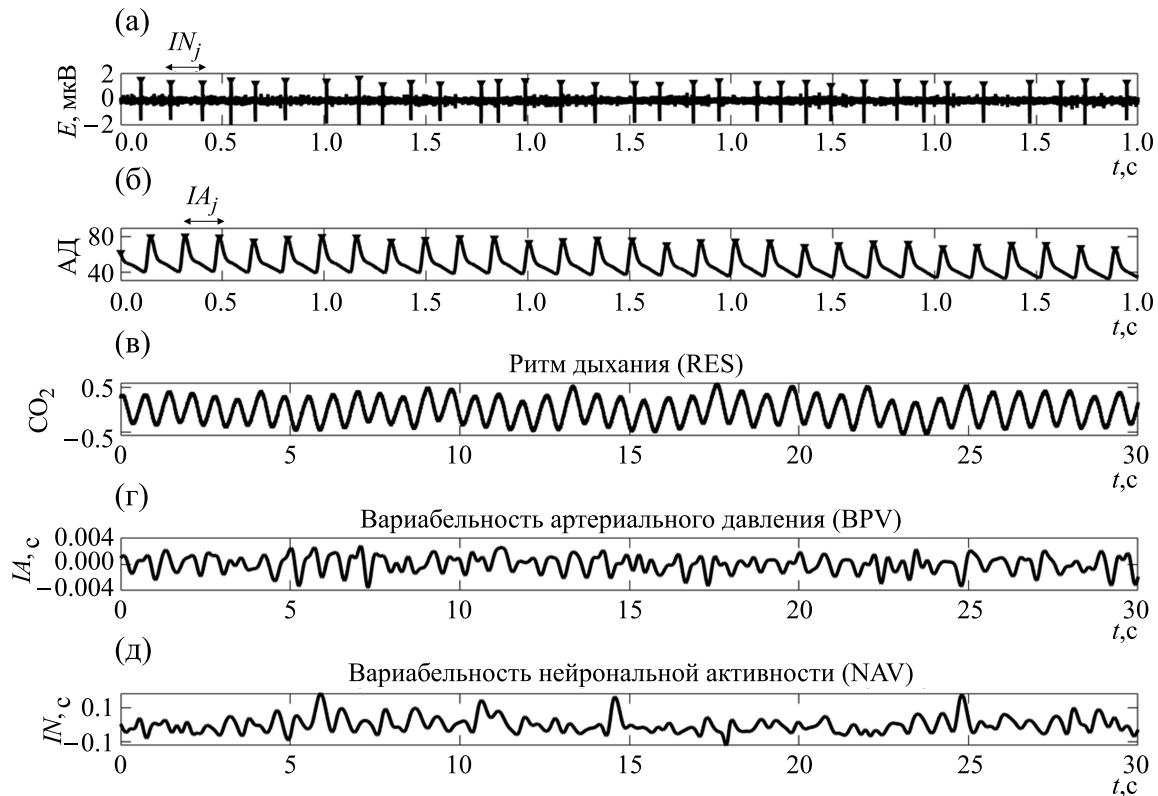


Рис. 1. Фрагменты нейрональной активности (а), колебания артериального давления (б), колебания дыхания (в), кривые вариальности BPV (г) и NAV (д). Интервалы артериального давления (IN_j) и нейрональной активности (IA_j) показаны на рисунках (а) и (б).

довательности временных интервалов между локальными максимумами исходных данных нейрональной активности и артериального давления. В силу нерегулярности интервалов артериального давления и нейрональной активности эти последовательности неэквидистантны. Для преобразования таких последовательностей в эквидистантные мы использовали аппроксимацию кубическими сплайнами с передискретизацией до частоты 1000 Гц. Затем удаляли нелинейные тренды и применяли фильтрацию с удалением колебаний меньше 1 Гц и больше 3 Гц для анализа компонент этих кривых с основными частотами, близкими к частоте дыхательного ритма (RES).

Алгоритм оценки направленности связи между системами X и Y на основе анализа совместных рекуррентностей [18] состоит из следующей последовательности процедур.

1. Построение фазовых траекторий x и y из исходных сигналов $X(t)$ и $Y(t)$, генерируемых системами X и Y , с использованием метода временных задержек [19]:

$$\begin{aligned} x(t) &= (X(t), X(t+d), \dots, X(t+(m-1)d), \\ y(t) &= (Y(t), Y(t+d), \dots, Y(t+(m-1)d), \end{aligned} \quad (1)$$

где d — временная задержка, m — размерность вложения (минимальная размерность простран-

ства, в котором восстановленная траектория воспроизводит свойства исходной траектории).

Оптимальные значения параметров d и m , необходимые для правильного построения рекуррентных диаграмм, находятся с помощью методов поиска минимума функции взаимной информации [20] и минимума ближайших ложных соседей [21].

2. Вычисление матриц рекуррентностей для каждой из построенных траекторий x и y осуществляется в соответствии с формулами [18]:

$$\begin{aligned} R_{i,j}^X &= \Theta(\epsilon_X - \|x_i - x_j\|), \\ R_{i,j}^Y &= \Theta(\epsilon_Y - \|y_i - y_j\|), \quad i, j = 1, \dots, N, \end{aligned} \quad (2)$$

где символ $\| \cdot \|$ означает евклидову норму, Θ — функция Хэвисайда, $N = n - (m-1)d$, n — длина анализируемых сигналов $X(t)$ и $Y(t)$, ϵ_X и ϵ_Y — радиусы окрестностей точек фазовых траекторий. Значения ϵ_X и ϵ_Y выбираются таким образом, чтобы плотность рекуррентных точек для обеих матриц рекуррентностей была одинаковой [18].

3. Вычисление матрицы совместных рекуррентностей $JR_{i,j}^{X,Y}$ по формуле:

$$JR_{i,j}^{X,Y} = \Theta(\varepsilon_X - \|x_i - x_j\|) \Theta(\varepsilon_Y - \|y_i - y_j\|), \dots, i, j = 1, \dots, N. \quad (3)$$

Совместная рекуррентность с точностью до ε -ошибки определяется как возврат состояния x_j фазовой траектории одного сигнала к состоянию x_i и одновременный возврат состояния y_j

фазовой траектории второго сигнала к состоянию y_i [18].

4. Вычисление усредненных условных вероятностей (MCR) рекуррентностей в соответствии со следующими формулами [3]:

$$MCR(X|Y) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N p(x_i|y_i) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{p(x_i, y_i)}{p(y_i)} = \frac{1}{N} \frac{\sum_{j=1}^N JR_{i,j}^{X,Y}}{\sum_{j=1}^N R_{i,j}^Y}, \quad (4)$$

$$MCR(Y|X) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N p(y_i|x_i) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{p(x_i, y_i)}{p(x_i)} = \frac{1}{N} \frac{\sum_{j=1}^N JR_{i,j}^{X,Y}}{\sum_{j=1}^N R_{i,j}^X},$$

где $p(x_i|y_i)$ – вероятность того, что траектория x возвращается в окрестность точки x_i при условии, что траектория y возвращается в окрестность точки y_i ; $p(y_i|x_i)$ – вероятность того, что траектория y возвращается в окрестность точки y_i при условии, что траектория x возвращается в окрестность точки x_i ; $p(x_i)$ – вероятность того, что траектория x возвращается в окрестность точки x_i ; $p(y_i)$ – вероятность того, что траектория y возвращается в окрестность точки y_i .

Эти вероятности оцениваются средними значениями соответствующих столбцов матрицы совместной рекуррентности $R_{i,j}^{X,Y}$ и матриц рекуррентностей $R_{i,j}^X$ и $R_{i,j}^Y$.

5. Если $MCR(X|Y) = MCR(Y|X)$, то связывание считается симметричным. Если $MCR(X|Y) > MCR(Y|X)$, то система X управляет системой Y , то есть связывание однонаправленно. Если $MCR(X|Y) < MCR(Y|X)$, то, наоборот, система Y управляет системой X . Интерпретация этих неравенств основана на различиях в сложности систем X и Y [3, 17]. Если система X управляет системой Y , размерность системы Y больше, чем размерность системы X , потому что динамика Y определяется как состояниями X , так и Y , в то время как Y не влияет на X . Увеличение силы связи от X к Y увеличивает сложность Y . Это приводит к уменьшению вероятности $p(y_i)$ того, что траектория y возвращается в окрестность точки y_i . По-

скольку сложность системы X не изменяется при увеличении силы связи, так как динамика системы X не зависит от динамики системы Y , то вероятность $p(x_i)$ не изменяется. В силу того, что при этом выполняется условие $p(y_i) < p(x_i)$, справедливым является $MCR(X|Y) > MCR(Y|X)$.

Для оценки статистической значимости вычисленных показателей MCR был применен статистический тест с созданием суррогатных временных рядов на основе рекуррентностей [22]. Нулевая гипотеза заключалась в том, что две системы X и Y имеют независимые рекуррентные структуры. Статистический тест включал следующие этапы:

- 1) вычисление величины A , где $A = MCR(X|Y)$ или $A = MCR(Y|X)$,
- 2) вычисление 100 суррогатов Y_{surrj} , $j = 1, \dots, 100$ для системы Y ,
- 3) вычисление A_{surrj} для каждого суррогата Y_{surrj} и получение распределения значений A_{surr} ,
- 4) проверка полученных рядов на соответствие нормальному распределению,
- 5) определение статистики Z :

$$Z = \left| A - \overline{A_{surr}} \right| / \sigma_{surr}, \quad (5)$$

где $\overline{A_{surr}}$ – среднее и σ_{surr} – стандартное отклонение.

При условии $Z > 1.96$ нулевая гипотеза отвергалась на 95%-м уровне значимости и значение A считалось статистически значимым [23]. В этом случае мы сравнивали статистически значимые

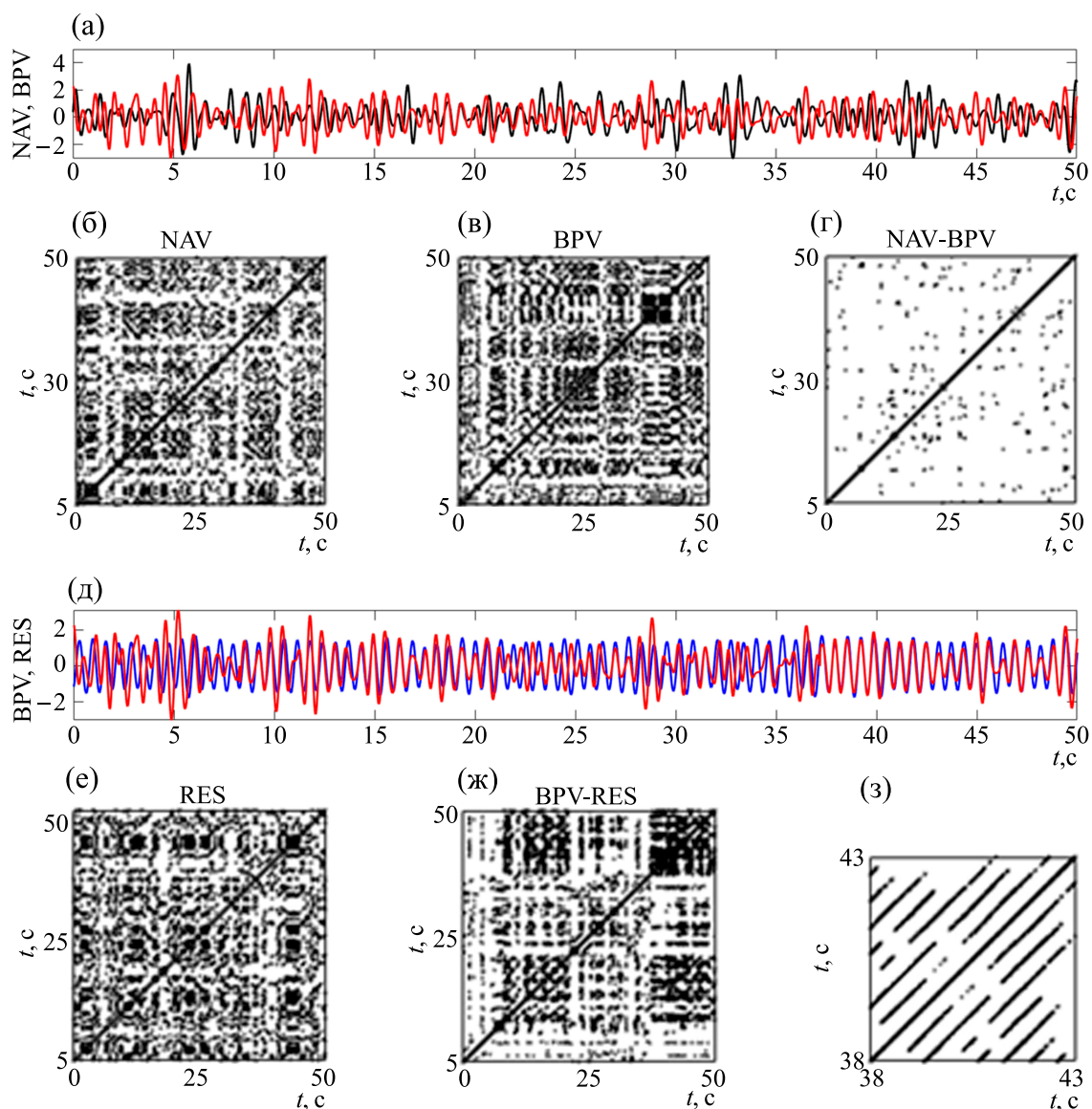


Рис. 2. Пример взаимосвязей между временными рядами NAV и BPV, а также между BPV и RES до болевого воздействия у крысы из контрольной группы: (а), (д) — NAV (черная кривая), BPV (красная кривая) и RES (синяя кривая); (б), (в), (е) — рекуррентные диаграммы для временных рядов NAV, BPV и RES; (г) и (ж) — совместные рекуррентные диаграммы для NAV и BPV и для BPV и RES соответственно; (з) — увеличенный фрагмент совместной рекуррентной диаграммы для BPV и RES.

значения $MCR(X|Y)$ и $MCR(Y|X)$ для того, чтобы выяснить, какое значение MCR больше. Полученная направленность связи между анализируемыми сигналами для одной крысы считалась значимой на уровне значимости 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При построении рекуррентных диаграмм и определении значений показателей MCR мы использовали значения размерности вложения $m = 5$ и лага $d = 15$, а пороговые значения ϵ_X и ϵ_Y выбирались таким образом, чтобы плотность ре-

куррентных точек для обеих матриц рекуррентностей была одинаковой и равной 0.01.

На рис. 2 представлены примеры взаимосвязи между временными рядами NAV и BPV (рис. 2а–г) и между BPV и RES (рис. 2д–з) для крысы из контрольной группы до болевого воздействия.

Индивидуальные рекуррентные диаграммы имеют некоторые отличия (рис. 2б и 2в, рис. 2в и 2е). Совместная рекуррентная диаграмма для NAV и BPV содержит только изолированные точки, то есть практически не имеет одновременных возвратов двух анализируемых траекторий и соответственно совместных рекуррентностей вари-

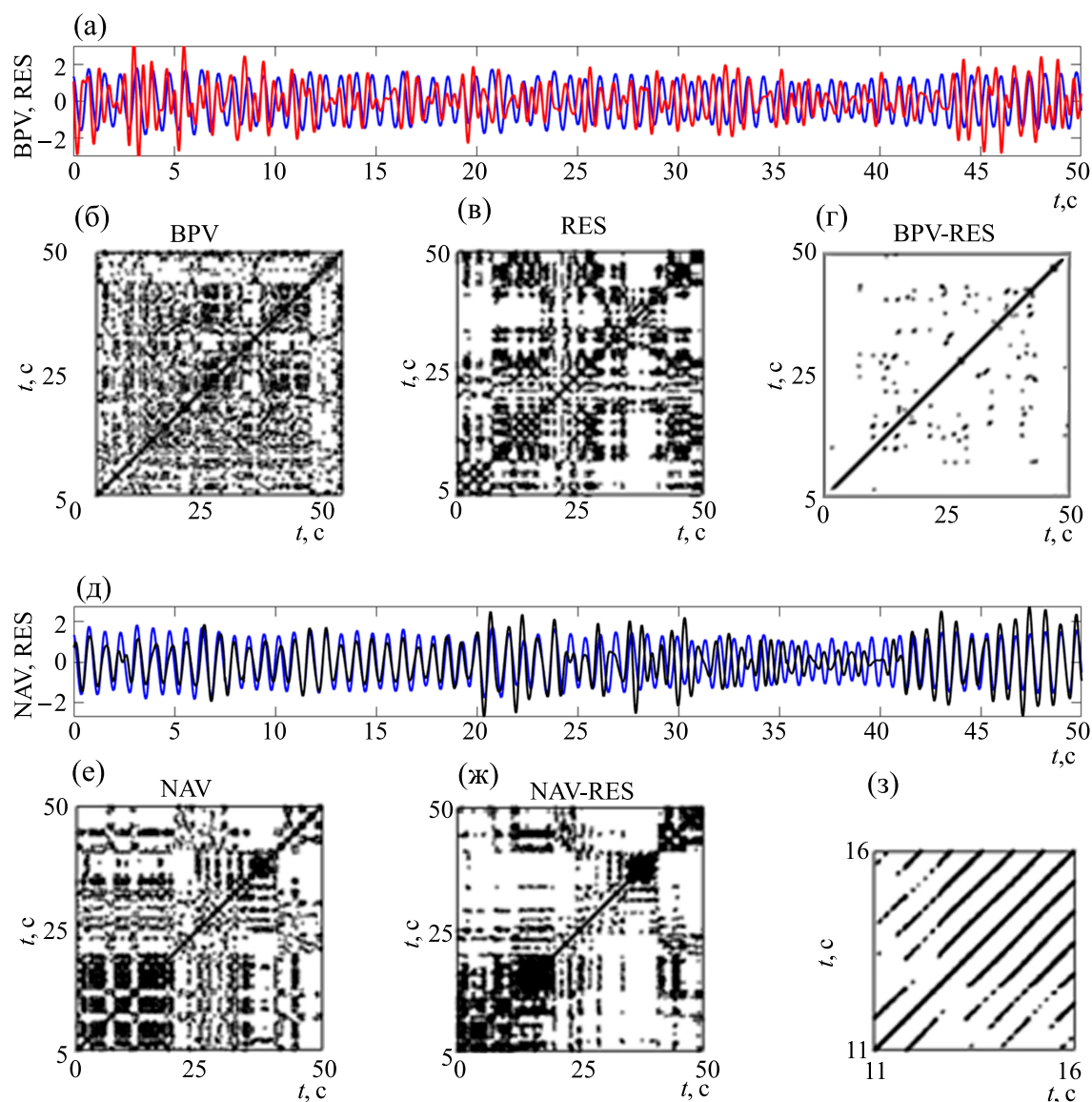


Рис. 3. Пример взаимосвязи между временными рядами BPV и RES, а также между NAV и RES до болевого воздействия у крысы из группы с экспериментальным колитом: (а), (д) — BPV (красная кривая), NAV (черная кривая) и RES (синяя кривая); (б), (в), (е) — рекуррентные диаграммы для временных рядов BPV, RES и NAV; (г) и (ж) совместные рекуррентные диаграммы для BPV и RES и для NAV и RES соответственно; (з) увеличенный фрагмент совместной рекуррентной диаграммы для NAV и RES.

абельности артериального давления и вариабельности интервалов нейрональной активности (рис. 2г).

В отличие от этого, совместная рекуррентная диаграмма для временных рядов BPV и RES, содержит диагональные линии, параллельные главной диагонали, что означает наличие совместных рекуррентностей в анализируемых ритмах (рис. 2ж). Эти линии отчетливо видны на коротком фрагменте длительностью 5 с (рис. 2з). Они расположены друг относительно друга на расстоянии, совпадающем с величиной лага $\tau = 0.63$ с и соответствующем периоду колебаний дыхатель-

ного ритма ($T \approx 1/f_{\text{RES}} \approx 0.63$ с). Участки таких одновременных возвратов двух траекторий и соответственно совместных рекуррентностей (рис. 2з) свидетельствуют о наличии фазовой синхронизации между вариабельностью артериального давления и ритма дыхания, что отражается и на рис. 2д. Рекуррентные диаграммы для временных рядов BPV и RES при этом не идентичны (рис. 2в и 2е), как это было бы в случае не фазовой, а обобщенной синхронизации, связанной с совпадением не только фаз, но и амплитуд колебательных процессов [1, 3].

Таблица 1. Усредненные показатели статистически значимых величин *MCR* для разных групп до и во время болевого воздействия

	Контрольная группа		Группа с колитом	
	до болевого воздействия	во время болевого воздействия	до болевого воздействия	во время болевого воздействия
<i>MCR</i> (NAV BPV) <i>MCR</i> (BPV NAV)	0.18 ± 0.03 0.26 ± 0.03 (26/31)	0.29 ± 0.03 0.42 ± 0.04 (24/31)	0.22 ± 0.03 0.34 ± 0.04 (28/31)	0.18 ± 0.02 0.27 ± 0.03 (23/31)
<i>MCR</i> (BPV RES) <i>MCR</i> (RES BPV)	0.08 ± 0.02 0.16 ± 0.02 (27/31)	0.11 ± 0.03 0.25 ± 0.03 (25/31)	0.07 ± 0.02 0.19 ± 0.02 (28/31)	0.23 ± 0.03 0.37 ± 0.04 (24/31)
<i>MCR</i> (NAV RES) <i>MCR</i> (RES NAV)	0.15 ± 0.02 0.28 ± 0.03 (24/31)	0.10 ± 0.02 0.17 ± 0.02 (23/31)	0.13 ± 0.02 0.21 ± 0.03 (25/31)	0.09 ± 0.02 0.18 ± 0.02 (22/31)

Для рассмотренных примеров значения усредненных условных вероятностей рекуррентностей $MCR(NAV|BPV) = 0.171$ и $MCR(BPV|NAV) = 0.212$ указывают на то, что временной ряд BPV управляет временным рядом NAV, т. е. сигнал, связанный с сердечно-сосудистой системой, в данном случае является ведущим, а сигнал, связанный с нервной системой, оказывается ведомым. Значения $MCR(BPV|RES) = 0.068$ и $MCR(RES|BPV) = 0.105$ определяют управление вариабельности артериального давления ритмом дыхания, т. е. дыхательная система управляет сердечно-сосудистой системой.

Рис. 3 показывает примеры взаимосвязей между временными рядами BPV и RES (рис. 3а–г) и между NAV и RES (рис. 3д–з) для крысы из группы с экспериментальным колитом до болевого воздействия.

Рекуррентные диаграммы для временных рядов BPV, RES и NAV имеют различную структуру рекуррентностей (рис. 3б, 3в и 3е). Совместная рекуррентная диаграмма для BPV и RES (рис. 3г) практически не содержит совместных рекуррентностей между вариабельностью артериального давления и ритмом дыхания. Для совместной рекуррентной диаграммы для временных рядов NAV и RES (рис. 3ж), напротив, характерно наличие совместных рекуррентностей, четко проявляющихся на коротком фрагменте длительностью 5 с (рис. 3з). Эквидистантные диагональные линии этого фрагмента расположены друг от друга на расстоянии, совпадающем с величиной лага $\tau = 0.68$ с, соответствующего периоду колебаний ($T \approx 1/f_{RES} \approx 0.68$ с) ритма дыхания. Наличие фрагментов таких совместных рекуррентностей указывает на наличие фазовой синхронизации между вариабельностью интервалов нейрональной активности и ритма дыхания, проявляющейся и в колебаниях NAV и RES (рис. 3д).

Вычисленные значения $MCR(BPV|RES) = 0.106$ и $MCR(RES|BPV) = 0.185$ указывают на то, что временной ряд RES управляет временным рядом BPV, т. е. в данном примере дыхательная система является управляющей, а сердечно-сосудистая система — ведомой. Значения $MCR(NAV|RES) = 0.127$ и $MCR(RES|NAV) = 0.180$ определяют, что временной ряд RES управляет временным рядом NAV, т. е. ритм дыхательной системы управляет сигналом, генерируемым нервной системой.

Результаты расчета статистически значимых величин *MCR* с доверительной вероятностью 95% среди 43 использованных серий данных в каждой группе показали, что количество статистически значимых величин *MCR* составляет не менее 72% данных (31/43). Для дальнейшего сравнительного анализа определения направления связи мы использовали эти статистически значимые данные, т. е. сравнили 31 статистически значимую величину *MCR* каждого вида (NAV, BPV и RES) для каждой группы.

В табл. 1 представлены усредненные показатели статистически значимых величин *MCR* для разных групп до и во время болевого воздействия. Данные табл. 1 показывают, что до болевого воздействия однонаправленная связь между временными рядами NAV и BPV выявлена для 26 из 31 серий данных из контрольной группы и для 28 из 31 серий данных из группы с экспериментально вызванным колитом. Такой характер связи определяется неравенством вида $MCR(NAV|BPV) < MCR(BPV|NAV)$. В этих случаях временные ряды BPV управляют временными рядами NAV, т. е. сердечно-сосудистая система управляет нервной системой. Для остальных серий данных (5 из контрольной группы и 3 из группы с экспериментально вызванным колитом) связь между временными рядами NAV и BPV была определена как

двунаправленная. Это связано с тем, что различия в показателях $MCR(NAV|BPV)$ и $MCR(BPV|NAV)$ были незначительны. В этих случаях ритмы нервной и сердечно-сосудистой систем определяются как взаимозависимые.

Для временных рядов BPV и RES до болевого воздействия однонаправленная связь была определена в 27 из 31 данных из контрольной группы и в 28 из 31 данных из группы крыс с экспериментально вызванным колитом. Это было связано с неравенством вида $MCR(BPV|RES) < MCR(RES|BPV)$. В этих сериях данных временные ряды RES управляют временными рядами BPV, т. е. ритмы, связанные с сердечно-сосудистой системой, управляются ритмами дыхательной системы. Полученные данные согласуются с данными, описанными в работах, где указывается, что дыхательный ритм часто контролирует ритм сердечно-сосудистой системы [24–27].

Связь между временными рядами NAV и RES до болевого воздействия была определена как однонаправленная в 24 из 31 данных из контрольной группы и в 25 из 31 данных из группы крыс с экспериментально вызванным колитом, поскольку эти данные удовлетворяют условию $MCR(NAV|RES) < MCR(RES|NAV)$. При этом ритм дыхательной системы контролирует ритм нервной системы.

Таким образом, данные табл. 1 показывают, что большинство данных для крыс как из контрольной группы, так и из группы с колитом демонстрируют однонаправленную связь между проанализированными временными рядами. Болевая стимуляция не привела к качественному изменению направления связи, а только незначительно уменьшила количество данных с однонаправленной связью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе выявлены различные варианты направленности связи между анализируемыми физиологическими ритмами в виде колебаний артериального давления, дыхания и нейрональной активности вентролатеральной ретикулярной формации продолговатого мозга для наркотизированных здоровых крыс и крыс с экспериментально вызванным колитом.

Отсутствие выраженной направленности со стороны нервной системы может быть связано с анестезией, которая, как известно, может увеличивать продолжительность синхронизации между сигналами дыхательной и сердечно-сосудистой систем [10, 28] и снижает влияние болевой чувствительности на эти системы.

Анализ изменения направленности связи при развитии патологического состояния может быть

перспективным для изучения нарушений в регуляции различных физиологических систем.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает признательность за предоставленные экспериментальные данные зав. лаб. кортико-висцеральной физиологии Института физиологии им. И.П. Павлова О.А. Любашиной.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной программы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134–2019–0001.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Эксперименты с использованием лабораторных животных, выполнялись в соответствии с нормами обращения с животными, регламентированными Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и научных целей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. C. Romano, M. Thiel, J. Kurths, et al., *Europhys. Lett.*, **71**, 466 (2005). DOI: 10.1209/epl/i2005-10095-1
2. J. Kurths, M. C. Romano, M. Thiel, et al., *Nonlinear Dynam.*, **44**, 135 (2006). DOI: 10.1007/s11071-006-1957-x
3. M. C. Romano, M. Thiel, J. Kurths, and C. Grebogi, *Phys Rev E*, **76**, 036211-1 (2007). DOI: 10.1103/PhysRevE.76.036211
4. D. Rangaprakash and N. Pradhan, *Biomed. Signal. Proces. Control.*, **11**, 114 (2014). DOI: 10.1016/j.bspc.2014.02.012
5. O. E. Dick and A. L. Glazov, *Neurocomputing*, **455**, 163 (2021). DOI: 10.1016/j.neucom.2021.05.038
6. O. E. Dick and A. L. Glazov, *Tech. Phys.*, **67** (2), 48 (2022). DOI: 10.1134/S1063784222010030
7. A. R. Kiselev, S. A. Mironov, A. S. Karavaev, et al., *Physiol. Meas.*, **37** (4), 580 (2016). DOI: 10.1088/0967-3334/37/4/580
8. V. S. Khorev, J. M. Ishbulatov, E. E. Lapsheva, et al., *Information and Control Systems*, **1**, 42 (2018). DOI: 10.15217/issn1684-8853.2018.1.42

9. T. E. Dick, Y. H. Hsieh, R. R. Dhingra, et al., *Prog. Brain Res.*, **209**, 191 (2014). DOI: 10.1016/B978-0-444-63274-6.00010-2
10. Y. Shiogai, A. Stefanovska, and P. V. E. McClintock, *Phys. Reports*, **488**, 51 (2010). DOI: 10.1016/j.phys-rep.2009.12.003
11. D. Hoyer, U. Leder, H. Hoyer, et al., *Med. Eng. Phys.*, **24**, 33 (2002). DOI: 10.1016/S1350-4533(01)00120-5
12. A. S. Karavaev, M. D. Prokhorov, V. I. Ponomarenko, et al., *Chaos*, **19**, 033112-1 (2009). DOI: 10.1063/1.3187794
13. O. A. Lyubashina, A. A. Mikhalkin, and I. B. Sivachenko, *Integrat. Physiol.*, **2** (1), 78 (2021). DOI: 10.33910/2687-1270-2021-2-1-71-78
14. O. A. Lyubashina, I. B. Sivachenko, and A. A. Mikhalkin, *Brain Res. Bull.*, **182**, 2 (2022). DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.002
15. L. Faes, G. Nollo, and K. Chon, *Ann. Biomed. Eng.*, **36**, 381 (2008). DOI: 10.1007/s10439-008-9441-z
16. M. G. Rosenblum and A. S. Pikovsky, *Phys. Rev. E*, **64**, 045202-1 (2001). DOI: 10.1103/PhysRevE.64.045202
17. N. Marwan, Y. Zou, N. Wessel, et al., *Phil. Trans. Roy. Soc. A*, **371**, 20110624-1 (2013). DOI: 10.1098/rsta.2011.0624
18. N. Marwan, M. C. Romano, M. Thiel, and J. Kurths, *Phys. Reports*, **438**, 237 (2007). DOI: 10.1016/j.phys-rep.2006.11.001
19. F. Takens, In *Dynamical Systems and Turbulence, Lecture Notes in Mathematics*, Ed. by D. Rand and L. S. Young, (Springer-Verlag, Berlin, 1981), V. 898, pp. 366–381.
20. M. B. Kennel, R. Brown, and H. D. Abarbanel, *Phys. Rev. A*, **45**, 3403 (1992).
21. A. M. Fraser and H. L. Swinney, *Phys. Rev.*, **33**, 1134 (1986).
22. M. Thiel, M. C. Romano, J. Kurths, et al., *Phil. Trans. Roy. Soc. A*, **366**, 545 (2008).
23. P. R. Bevington and D. K. Robinson, In *Data reduction and error analysis for the physical sciences*, Third ed. (McGraw-Hill Higher Education, 2003), p. 338.
24. V. I. Ponomarenko, M. D. Prokhorov, A. B. Bespyatov, et al., *Chaos, Solitons and Fractals*, **23**, 1429 (2005).
25. M. G. Rosenblum, L. Cimponeriu, A. Bezerianos, et al., *Phys. Rev. E*, **65**, 041909-1 (2002). DOI: 10.1103/PhysRevE.65.041909
26. R. Mrowka, L. Cimponeriu, A. Patzak, and M. G. Rosenblum, *Amer. J. Physiol. Regulatory, Integrative Comp. Physiol.*, **285** (6), 1395 (2003). DOI: 10.1152/ajpregu.00373.2003
27. A. J. Ocon, M. S. Medow, I. Taneja, and J. M. Stewart, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **300**, 527 (2011). DOI: 10.1152/ajpheart.00257.2010
28. A. Stefanovska, H. Haken, P. V. E. McClintock, et al., *Phys. Rev. Lett.*, **85** (22), 4831 (2000). DOI: 10.1103/PhysRevLett.85.4831

Analysis of the Relationship Between the Activity of the Reticular Formation of the Medulla Oblongata, Respiratory and Cardiovascular Systems in Rats under Painful Stimulation

O.E. Dick*

*I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034 Russia

Using the method for calculating the average of conditional probabilities of recurrence intervals, a comparative analysis was performed to estimate the direction of coupling between different physiological rhythms in the form of fluctuations in blood pressure, respiration, and the activity of neurons in the reticular formation of the medulla oblongata in two groups of anesthetized rats under pain stimulation or no stimulus. It was found that there are different kinds of the directions of coupling between the analyzed rhythms. Most of the data obtained for rats from the control group and rats with experimentally induced colitis suggest the statistically significant unidirectionality of coupling. Painful stimulation did not affect the direction of coupling, but the amount of data on unidirectionality of coupling slightly reduced. At the same time, the rhythms associated with the cardiovascular system (blood pressure variability) were controlled by the rhythms of the respiratory system, and the respiratory rhythm controlled the variability of the activity of neurons in the reticular formation of the medulla oblongata.

Keywords: directionality of coupling, breathing oscillations, blood pressure, neuronal activity