



УДК 537.86

СОПОСТАВЛЕНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ФАЗОВОЙ СИНХРОНИЗОВАННОСТИ ПО ТЕСТОВЫМ ДАННЫМ, МОДЕЛИРУЮЩИМ НЕСТАЦИОНАРНЫЕ СИГНАЛЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Е. И. Боровкова¹, А. С. Караваев^{1,2}, В. И. Пономаренко^{1,2}, М. Д. Прохоров²

¹Саратовский государственный университет

²Саратовский филиал Института радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН

E-mail: rubanej@mail.ru



Проводится сопоставление трех известных методов диагностики фазовой синхронизованности по временным реализациям. Сопоставление осуществляется на примере анализа специальным образом подготовленных тестовых данных, воспроизводящих статистику экспериментальных временных реализаций систем регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы человека. Показано, что предложенный нами ранее метод диагностики фазовой синхронизованности, основанный на кусочно-линейной аппроксимации мгновенной разности фаз в скользящем окне, демонстрирует лучшую среди сопоставляемых методов чувствительность.

Ключевые слова: фазовая синхронизация, чувствительность, специфичность, временные ряды, ROC-кривая, барорефлекторная регуляция, низкочастотные ритмы.

**Comparison of Methods for Phase
Synchronization Diagnostics from Test Data
Modeling Nonstationary Signals of Biological Nature**

**E. I. Borovkova, A. S. Karavaev,
V. I. Ponomarenko, M. D. Prokhorov**

Three methods of phase synchronization diagnostics from time series are compared by the analysis of test data. These data reproduce the statistics of experimental temporal realizations recorded from the system of human cardiovascular system autonomic control.

Key words: phase synchronization, true positive rate, false positive rate, time series, ROC-curve, autonomic cardiovascular system regulation, low-frequency rhythms.

DOI: 10.18500/1817-3020-2015-15-3-36-42

Введение

Анализ сложных нестационарных сигналов, в частности диагностика синхронного поведения связанных систем, является важной задачей современной нелинейной динамики [1, 2]. Методы анализа динамики фаз демонстрируют высокую чувствительность при анализе сигналов систем различной природы [3]. При этом анализ сигналов сложных систем, подразумевающих нестационарную, хаотическую динамику и стохастичность, требует разработки специальных методов, ориентированных на работу с конкрет-

ными объектами [4]. Важным этапом является изучение возможностей и определение границ применимости таких методов. Одними из наиболее сложных для анализа объектов являются системы биологической природы.

В данной работе проводится сопоставление трех известных методов, зарекомендовавших себя при анализе сложных сигналов: метод, предложенный в работе [5], основанный на анализе распределения разности фаз, метод основанный на оценке дисперсии мгновенной разности фаз, предложенный в работе [6], и метод предложенный нами ранее, продемонстрировавший свою эффективность и значимость для решения задач медицинской диагностики [7–12]. В данной работе предлагается специализированная методика приготовления тестовых данных, воспроизводящих статистику экспериментальных разностей фаз систем регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы человека. Нами рассматриваются подсистемы регуляции частоты сердечных сокращений и тонуса артериальных сосудов, имеющие характерную частоту 0.1 Гц и представляющие значительный интерес для исследователей [13–17]. Сопоставление методов осуществляется в ходе анализа таких данных. Выявляются преимущества, недостатки и границы применимости известных и развиваемых подходов диагностики синхронизованности.

Методы

Сопоставляемые методы позволяют диагностировать области фазовой синхронизации между исследуемыми ритмами по зависимости мгновенной разности фаз колебаний исследуемых систем от времени – $\Delta\varphi(t)$.

В работе [5] был предложен метод, основанный на оценке коэффициента фазовой когерентности. На временном интервале длительностью b_j , оценивается первая Фурье-мода функции плот-



ности распределения вероятностей свернутой разности мгновенных фаз $\Delta\varphi(t) \bmod 2\pi$. Для i -го временного окна рассчитывается коэффициент γ_i . Для двух рядов фаз $\phi_x(t_i)$ и $\phi_y(t_i)$ колебательных процессов X и Y он имеет вид

$$\gamma_i^2 = \left| \left\langle \exp\{i\varphi_{n,m}(t_i)\} \right\rangle_i \right|, \quad (1)$$

где $\varphi_{n,m}(t_i) = n\phi_x(t_i) - m\phi_y(t_i)$ – (обобщенная) разность фаз, n, m – положительные целые числа, характеризующие порядок фазовой синхронизации, а $\langle \dots \rangle_i$ означает операцию усреднения по времени.

Коэффициент γ_i достигает значения 1, если сигналы остаются синхронизованными по фазе, и равен 0 при отсутствии синхронизованности. Нестационарность, шумы и другие искажения сигналов приводят к тому, что γ_i принимает промежуточные значения в интервале (0; 1) при анализе экспериментальных данных. При использовании метода для анализа экспериментальных данных полагаем, что участкам фазовой синхронизации соответствуют временные интервалы длительностью не менее l_γ , на которых $\gamma_i > \gamma_0$, где γ_0 – фиксированное пороговое значение. Далее в работе для краткости при упоминании этого метода будем использовать «метод γ ».

Второй метод, использованный в нашей работе, основан на расчете предложенного в статье [6] коэффициента диффузии фазы σ_i , который также рассчитывается в скользящем окне шириной b_σ («метод σ »):

$$\sigma_i = \sqrt{\left\langle \left[\varphi_{n,m}(t_i) - \langle \varphi_{n,m}(t_i) \rangle \right]^2 \right\rangle}. \quad (2)$$

Интервалам фазовой синхронизации соответствуют непрерывные участки длительностью не менее величины l_σ с величиной индекса $\sigma_i > \sigma_0$, где σ_0 – фиксированное пороговое значение.

Ранее нами был предложен и апробирован при анализе сигналов сердечно-сосудистой системы человека метод, основанный на линейной аппроксимации мгновенной разности фаз $\Delta\varphi(t)$ в скользящем окне шириной b_α [7]. В окне осуществляется линейная аппроксимация $\Delta\varphi(t)$ и оценивается угловой коэффициент наклона аппроксимирующей прямой α_i . Фазовая синхронизация диагностируется на интервале длительностью не менее l_α , если выполняется условие $|\alpha_i| \leq |a_0|$, где a_0 – фиксированное пороговое значение («метод α »).

Работа перечисленных методов диагностики фазовой синхронизованности иллюстрируется на рис. 1. В качестве примера на рис. 1, а представлена разность мгновенных фаз колебаний реализации модели барорефлекторной регуляции артериального давления, предложенная в работе [18] и находящаяся под воздействием гармонического сигнала (моделирующего сигнал дыхания по заданному ритму):

$$\varepsilon\dot{x}(t) = x(t) + f(x(t-\tau)) + A\sin(\nu t) + \xi(t), \quad (3)$$

где x – динамическая переменная, имеющая смысл среднего артериального давления, τ – время запаздывания сигнала при его распространении по нервной системе, равное 3.6 с, параметр ε характеризует инерционные свойства сосудов и равен 2 с, A и ν – амплитуда и частота дыхания соответственно, $\xi(t)$ – гауссовский белый шум. Функция f описывает нелинейное преобразование сигнала в ядрах симпатической нервной системы и имеет вид

$$f(x) = \frac{2}{(1 + \exp[-2(x-0.5)])} - \frac{2}{(1 + \exp[2(x-0.5)])} \quad (4)$$

Частота собственных колебаний системы (3) при $A(t) = 0$ составляет 0.097 Гц. Частота внешнего воздействия $\nu = 0.096$ Гц. В начальный момент времени $A(t) = 0.1$, $t < 100$ с, что соответствует несинхронному режиму. В момент времени $t = 100$ с $A(t)$ скачком меняется: $A(t) = 0.3$, $100 < t < 200$ с, что соответствует режиму синхронизации. Вертикальные пунктирные линии обозначают синхронный участок. В момент времени $t = 200$ с $A(t)$ скачком меняется: $A(t) = 0.1$, $200 < t < 300$ с, что соответствует несинхронному режиму. Результаты применения сопоставляемых методов диагностики синхронизованности в скользящих окнах: γ , σ , α представлены на панелях рис.1, б, в, г. Сплошные вертикальные линии отмечают найденный с помощью каждого из методов интервал синхронизации. Параметры методов были следующими: для метода α $\alpha_i = 0.0002$, для метода γ $\gamma_i = 0.99$, для метода σ $\sigma_i = 0.1$. Для всех алгоритмов параметры ширины скользящего окна $b_\alpha, b_\gamma, b_\sigma$ были равны 20 с. Минимальная протяженность области синхронизации $l_\alpha, l_\gamma, l_\sigma$ ограничивалась значением 10 с. Сдвиг скользящего окна составлял 1 дискретную выборку (0.01 с).

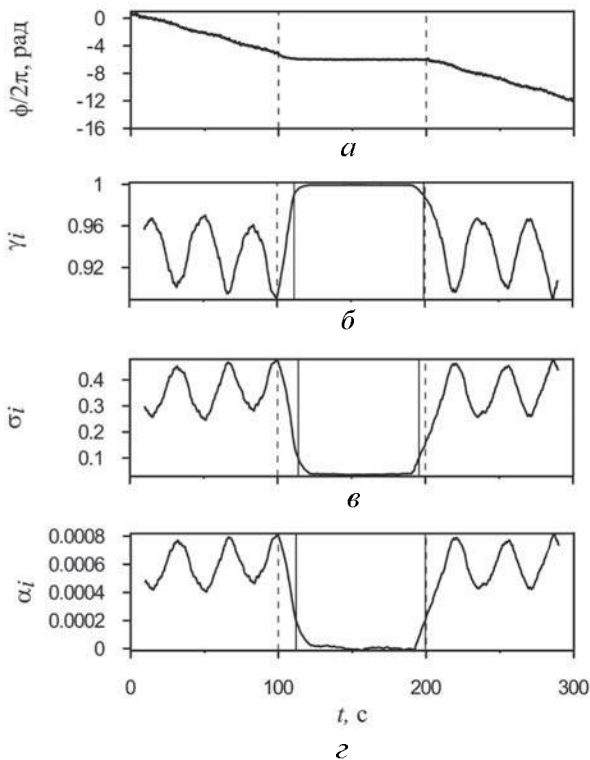


Рис. 1. Диагностика фазовой синхронизованности по обобщенной разности фаз неавтономного автогенератора (3) с собственной частотой 0.097: *а* – мгновенная разность фаз; *б* – результаты работы метода γ , при $\gamma_i = 0.99$; *в* – результаты работы метода σ , при $\sigma_i = 0.1$; *г* – результаты работы метода α , при $\alpha_i = 0.0002$. Параметры $b_\alpha = b_\gamma = b_\sigma = 20$ с, $I_\alpha = I_\gamma = I_\sigma = 10$ с. Сдвиг скользящего окна составлял 1 дискретную выборку (0.01 с). Вертикальный пунктир отмечает моменты изменения связи $A(t)$. Вертикальная сплошная линия отмечает результаты работы методов диагностики участков синхронизации

Статистическая модель

В наших исследованиях мы изучаем фазовую синхронизацию подсистем автономной регуляции частоты сердечных сокращений и сосудистого тонуса сердечно-сосудистой системы, имеющих характерную частоту порядка 0.1 Гц. Для тестирования и настройки методов анализа необходимо разработать методику приготовления тестовых данных, отражающих характерные особенности экспериментальных данных конкретных исследуемых систем.

Нами предложена статистическая модель, позволяющая формировать тестовые временные реализации мгновенных разностей фаз, статистические свойства которых близки к экспериментальным данным, имея при этом априорную информацию о расположении участков синхронизации.

Мы предлагаем формировать тестовые данные, воспроизводя статистику распределений длительности интервалов синхронизации и участков несинхронного поведения в экспериментальных данных. Кроме того воспроизводятся распределения флуктуаций мгновенных частот колебаний исследуемых систем и свойства фазовых шумов. При подборе параметров модели учитываются характерные частоты колебаний.

При построении статистической модели статистика указанных выше параметров оценивалась по двум выборкам экспериментальных данных. Первая группа включала 23 испытуемых без признаков сердечной патологии, вторая группа включала 23 пациента, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Пациенты находились на стационарном лечении в клинике ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, записи делались на третьей неделе после ИМ.

Для каждого испытуемого проводилась одновременная регистрация сигналов электрокардиограммы (ЭКГ) во II стандартном отведении по Эйнтховену и фотоплетизмограммы (ФПГ) с дистальной фаланги безымянного пальца левой руки в состоянии покоя с частотой дискретизации 250 Гц при разрешении 14-битном. Из сигнала ЭКГ выделялся сигнал кардиоинтерваллограммы (КИГ) – последовательность временных интервалов между двумя последовательными R-пиками. Далее синтезировался эквидистантный сигнал КИГ с помощью интерполяции неэквидистантной зависимости кубическими β -сплайнами с частотой дискретизации 5 Гц.

Сигналы КИГ и ФПГ фильтровались полосовым фильтром в полосе частот [0.06, 0.14] Гц для выделения ритмов отражающих активность исследуемых регуляторных систем. Частоты дискретизации выделенного из ФПГ сигнала ограничивались с помощью децимации до 5 Гц.

С помощью преобразования Гильберта выделялись мгновенные фазы колебаний исследуемых регуляторных систем и вычислялась разность фаз. Далее с помощью метода, предложенного в работе [19], определялись границы интервалов фазовой синхронизации и оценивались функции плотности распределения вероятностей (ФПРВ) длительностей синхронных участков (P_H^{ls} для здоровых лиц и P_D^{ls} для больных) (рис. 2, *а*) и несинхронных участков (P_H^{lds} для здоровых лиц и P_D^{lds} для больных) (рис. 2, *б*). Для несинхронных участков оценивались распределения расстройек мгновенных частот колебаний (рис. 2, *в*) для обеих экспериментальных выборок (P_H^{sf} для здоровых лиц и P_D^{sf} для больных).

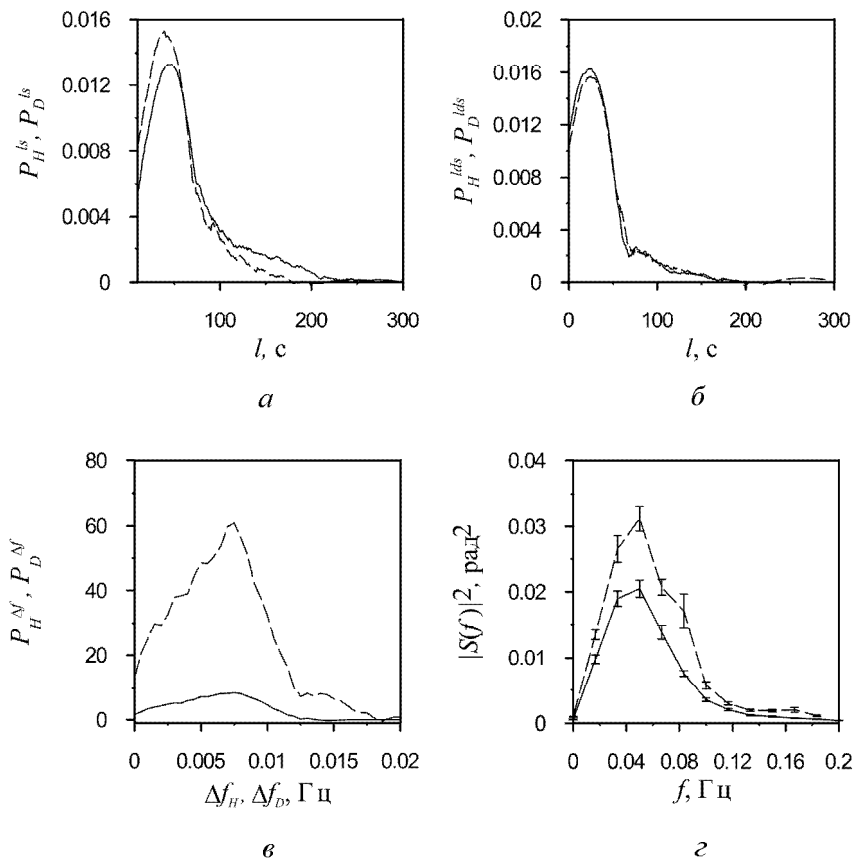


Рис. 2 Функции плотности распределения вероятностей длительностей: *а* – синхронных; *б* – несинхронных участков; *в* – расстройк мгновенных частот колебаний исследуемых систем на несинхронных участках; *г* – усредненные по каждой из выборок Фурье-спектры мощности фазовых шумов экспериментальных выборок. Сплошные линии – статистика, оцененная по выборке здоровых лиц, пунктир – по выборке пациентов, перенесших инфаркт миокарда

ФПРВ экспериментальных данных аппроксимировались с помощью сдвинутых β -распределений: $d \cdot \beta(a, b) + m$ [20]. Наборы параметров, полученные в ходе аппроксимации методом максимального правдоподобия, приведены в таблице.

Параметры β -распределений $d \cdot \beta(a, b) + m$, аппроксимирующие функции плотности распределения вероятности экспериментальных данных

ФПРВ	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>d</i>	<i>m</i>
P_H^{ls}	1.00	7.0	348	10.0
P_D^{ls}	1.00	10.0	348	10.0
P_H^{lds}	1.00	9.5	336	0.0
P_D^{lds}	1.00	9.5	336	0.0
P_H^M	1.85	1.16	0.025	-0.003
P_D^M	1.81	1.20	0.024	-0.005

Фазовый шум рассматривался как остатки модели скользящего среднего сигнала $\Delta\varphi(t)$. Для оценки его характеристик из экспериментальных разностей фаз вычитались тренды, аппроксимируемые моделью скользящего среднего с окном длительностью 20 с. Выделенный таким образом фазовый шум имеет нормальное распределение. Дисперсия фазового шума для здоровых лиц составила 0.04 ± 0.01 , для пациентов, перенесших ИМ, 0.07 ± 0.02 (указанны со стандартными отклонениями).

Оцененные и усредненные по каждой из выборок спектральные плотности мощности приведены на рис. 2, г.

При генерации тестовых данных с помощью предложенной статистической модели фазовый шум формировался путем фильтрации нормального белого шума фильтром, амплитудно-частотная характеристика которого воспроизводит средний профиль оценок функции плотности



распределения вероятности фазового шума. Для воспроизведения требуемой интенсивности фазового шума полученный сигнал нормировался.

Для иллюстрации работы методики приго-

товления тестовых данных на рис. 3 приведены экспериментальные разности фаз здорового испытуемого (рис. 3, а) и больного (рис. 3, б) с несколькими реализациями тестовых данных.

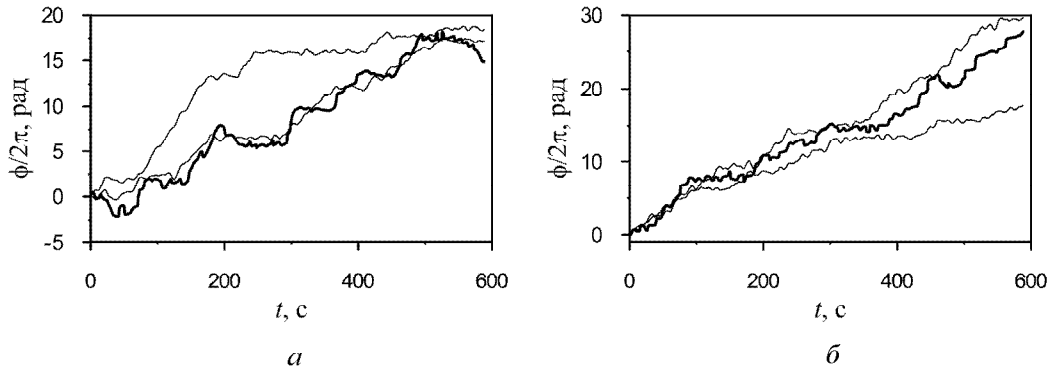


Рис. 3. Экспериментальные разности фаз (толстые линии) и фрагменты модельных разностей фаз (тонкие линии) здорового добровольца (а) и пациента, перенесшего инфаркт миокарда

Сопоставление методов

В ходе сопоставления методов диагностики синхронизованности с помощью предложенной статистической модели генерировались временные реализации тестовых данных, свойства которых соответствовали экспериментальным реализациям здоровых добровольцев и пациентов с ИМ.

Длительность каждой записи составляла 500000 отсчетов, что эквивалентно 100000 с (около 10000 характерных периодов колебаний) при частоте дискретизации 5 Гц.

Выбор параметров методов анализа сложных экспериментальных сигналов является нетривиальной задачей, требующей учета особенностей конкретных исследуемых систем. При этом, как правило, выбор параметров является компромиссом между требованиями к специфичности (FPR) и чувствительности (TPR) методики. Поэтому в ходе сопоставления методов их параметры перебирались в широких диапазонах с оценкой TPR и FPR. В результате анализа с использованием априорной информации о положении участков фазовой синхронизации строились ROC-кривые (receiver operating characteristic), характеризующих соотношение между долей истинно положительных и ложно положительных выводов о наличии участков фазовой синхронизации (рис. 4).

Для построения представленных на рис. 4 иллюстраций параметры методов перебирались в указанных ниже диапазонах. Для метода α : $\alpha_i \in [0; 0.10]$ с шагом 0.001. Значение $\alpha_i = 0$ соответствует горизонтальному участку разности

фаз, $\alpha_i = 0.10$ соответствует росту $\Delta\varphi(t)$ на π радиан за характерный период. Для метода γ : $\gamma_i \in [0.6; 1]$ с шагом 0.004. Значение $\gamma_i = 1$ соответствует δ -пику в распределение разности фаз, $\gamma_i = 0.6$ часто выбирается в качестве эмпирической оценки нижнего порога значения индекса, соответствующего фазовой синхронизации [21]. Для метода σ : $\sigma_i \in [0; 0.35]$ с шагом 0.0035. Значение $\sigma_i = 0$ соответствует горизонтальному участку разности фаз, $\sigma_i = 0.35$ соответствует стандартному отклонению гармонического сигнала с частотой 0.1 Гц и размахом π радиан.

Для всех алгоритмов параметры ширины скользящего окна $b_\alpha, b_\gamma, b_\sigma$ перебирались в диапазоне [1–40 с] с шагом 1 с. Минимальная протяженность области синхронизации $l_\alpha = l_\gamma = l_\sigma = 10$ с. Сдвиг скользящего окна составлял 1 дискретную выборку (0.2 с).

В ходе проведенных исследований было выявлено, что предложенный нами метод α демонстрирует более высокую чувствительность, чем другие сопоставляемые методы. С ростом фазовых шумов чувствительность всех методов снижается. При этом методы γ и σ демонстрируют близкие результаты при небольших шумах, но с ростом уровня шума чувствительность метода γ падает быстрее двух других методов.

Например, при соотношениях TPR/FPR 0.8/0.9 и шуме 50%, а также соотношениях 0.9/0.7 и 0.7/0.8 и шуме 150% оказывается работоспособным только метод α . При соотношении 0.8/0.7 и шуме 150% работают только методы α и γ .

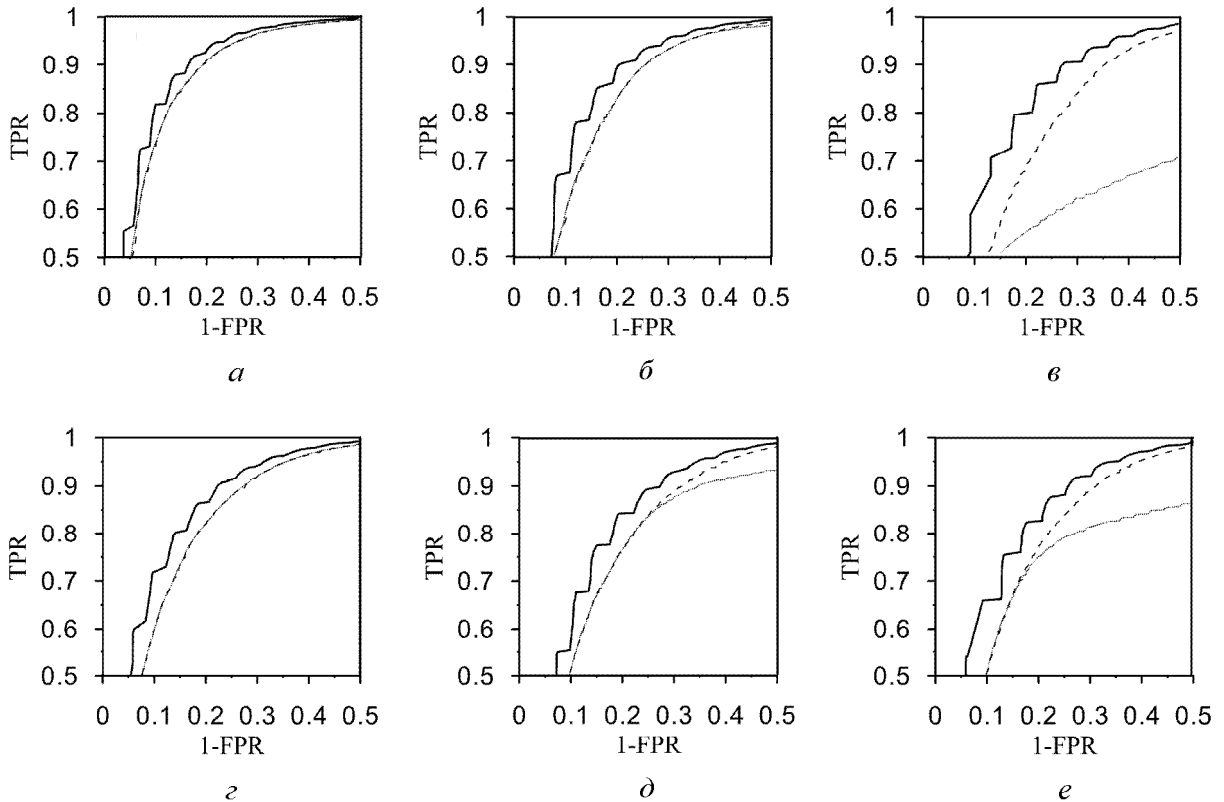


Рис. 4. ROC-кривые, соответствующие параметрам методов, позволяющим получить максимальную чувствительность при минимальной специфичности для 3 значений интенсивности фазового шума: 50% (а, г), 100% (б, д) и 150% (в, е) относительно средней интенсивности шума в экспериментальных данных для модельной разности фаз здоровых добровольцев (а, б, в) и больных пациентов (г, д, е). Пунктирной линией отмечена ROC-кривая для метода γ , тонкой сплошной линией – для метода σ и толстой сплошной линией – для метода α

Чувствительность методов при анализе данных больных (рис. 4, г, д, е) оказывается ниже, чем при анализе записей здоровых лиц (рис. 4 а, б, в). Считаем, что это связано с более высокой интенсивностью фазовых шумов у больных. По-видимому, это обусловлено меньшей интенсивностью сигналов исследуемых регуляторных систем, сниженной вследствие патологии, относительно измерительных и динамических шумов в исходных сигналах.

Заключение

Проведено сравнение трех методов диагностики фазовой синхронизованности по временным реализациям. Задача анализа зашумленных нестационарных данных сложных систем решается на примере исследования подсистем регуляции частоты сердечных сокращений и сосудистого тонуса сердечно-сосудистой системы. Сопоставление методов проведено в ходе анализа подготовленных специальным образом с помощью предложенной статистической модели

тестовых данных, воспроизводящих статистические свойства сигналов исследуемых систем.

В ходе исследования проведен статистический анализ результатов диагностики синхронизованности. При этом параметры методов перебирались в широком диапазоне при анализе тестовых данных, воспроизводящих статистику экспериментальных выборок здоровых лиц и больных, перенесших ИМ. Работоспособность методов исследована при разных уровнях шумов.

Показано, что метод, предложенный нами в работе [7] и основанный на кусочно-линейной аппроксимации мгновенной разности фаз, демонстрирует более высокую чувствительность, чем другие сопоставляемые.

При этом другие методы, основанные на расчете индексов γ и σ , демонстрируют близкие результаты при небольших шумах, а с ростом уровня шума чувствительность методики, основанной на расчете γ , снижается быстрее двух других методов.



Показано, что чувствительность всех сопоставляемых методов оказывается ниже при анализе данных пациентов, перенесших ИМ, по сравнению со здоровыми лицами, что связано с более высоким уровнем фазовых шумов в записях больных.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-12-00291 «Разработка статистической модели данных и сопоставление методов») и гранта Президента РФ (МК-2267.2014.8 «Выбор параметров методов диагностики синхронизованности»).

Список литературы

1. *Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J.* Synchronization: A universal concept in nonlinear sciences. Cambridge: Cambridge University Press, 2001. 411 с.
2. *Блехман И. И.* Синхронизация динамических систем. М.: Наука, 1971.
3. *Безручко Б. П., Смирнов Д. А.* Математическое моделирование и хаотические временные ряды. Саратов: ГосУНЦ «Колледж», 2005. 299 с.
4. *Bezruchko B. P., Smirnov D. A.* Extracting Knowledge From Time Series (an Introduction to Nonlinear Empirical Modeling) // Springer, Springer Series in Synergetics. 2010. P. 405.
5. *Tallon-Baudry C., Bertrand O., Fischer C.* Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance // *J. Neuroscience*. Vol. 21. 2001. P. 1–5.
6. *Ying-Cheng Lai, Mark G. Frei, Ivan Osorio.* Detecting and characterizing phase synchronization in nonstationary dynamical systems // *Physical rev. E*. Vol. 73. 2006. P. 026214.
7. *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*. Vol. 19. 2009. P. 033112.
8. *Киселев А. Р., Беснятов А. Б., Посненкова О. М., Гриднев В. И., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Довгалецкий П. Я.* Внутренняя синхронизация основных 0.1 Гц-частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой // *Физиология человека*. 2007. Т. 33, № 2. С. 69–75.
9. *Kiselev A. R., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P.* Effects of antihypertensive treatment on cardiovascular autonomic control: a prospective study // *The Anatolyan J. of Cardiology*. 2014. Vol. 14, № 8. P. 701–710.
10. *Безручко Б. П., Гриднев В. И., Караваяев А. С., Киселев А. Р., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Рубан Е. И.* Методика исследования синхронизации колебательных процессов с частотой 0.1 Гц в сердечно-сосудистой системе человека // *Изв. вузов. ПНД*. 2009. Т. 17, № 6. С. 44–56.
11. *Kiselev A. R., Gridnev V. I., Prokhorov M. D., Karavaev A. S., Posnenkova O. M., Ponomarenko V. I., Bezruchko B. P., Shvartz V. A.* Evaluation of 5-year risk of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-Hz rhythms in cardiovascular system // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2012. Vol. 17. P. 204–213.
12. *Киселев А. Р., Беснятов А. Б., Колижирова О. М., Гриднев В. И., Пономаренко В. И., Прохоров М. Д., Довгалецкий П. Я.* Внутренняя синхронизация основных 0.1 Гц-частотных ритмов в системе вегетативного управления сердечно-сосудистой системой // *Физиология человека*. 2007. Т. 33, № 2. С. 69–75.
13. *Burgess D. E., Hundley J. C., Brown D. R., Li S.-G., Randal D. C.* First-order differential-delay equation for the baroreflex predicts the 0.4-Hz blood pressure rhythm in rats // *Amer. J. of Physiology. Reg. Int. and Comp. Phys.* 1997. Vol. 273. P. 1878–1884.
14. *Ringwood J. V., Malpas S. C.* Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model // *Amer. J. of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2001. Vol. 280. P. 1105.2.
15. *Ottensen J. T.* Modelling the dynamical baroreflex-feedback control // *Mathematical and Computer Modelling*. 2000. Vol. 31. P. 167.
16. *Флейшман А. Н.* Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине. Новосибирск: Наука, 1999. 543 с.
17. *Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В., Гаврилушкин А. П., Довгалецкий П. Я., Кукушкин Ю. А., Миронов Т. Ф., Прилуцкий Д. А., Семенов А. В., Федоров В. Ф., Флейшман А. Н., Медведев М. М.* Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // *Вестн. аритмологии*. 2001. Т. 24. С. 66–85.
18. *Malpas S. C.* Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls // *Amer. J. of Physiology Heart Circ Physiol*. 2002. № 282(1). P. 6.
19. *Prokhorov M. D., Ponomarenko V. I., Gridnev V. I., Vodrov M. B., Bespyatov A. B.* Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system // *Phys. Rev. E*. 2003. Vol. 68. P. 041913.
20. *Айвазян С. А., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д.* Прикладная статистика: Основы моделирования и первичная обработка данных. Справочное изд. М.: Финансы и статистика, 1983. 471 с.
21. *Tass P., Smirnov D. A., Karavaev A. S., Barnikol U., Barnikol T., Adamchic I., Hauptmann C., Pawelczyk N., Maarouf M., Sturm V., Freund H. -J., Bezruchko B. P.* The causal relationship between subcortical local field potential oscillations and parkinsonian resting tremor // *J. Neural Eng.* 2010. Vol. 7. P. 016009.