

УДК 612.178

## ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИНУСОВАЯ АРИТМИЯ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И СВЯЗЬ С КОЛЕБАНИЯМИ СИСТЕМНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

© 2024 г. О. Л. Виноградова<sup>1, \*</sup>, А. С. Боровик<sup>1</sup>, Р. Ю. Жедяев<sup>1</sup>, О. С. Тарасова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

\*E-mail: microgravity@mail.ru

Поступила в редакцию 08.12.2023 г.

После доработки 12.04.2024 г.

Принята к публикации 12.04.2024 г.

Дыхательная синусовая аритмия (ДСА) отражает функционирование механизмов нервной регуляции сердца, преимущественно парасимпатической природы. Изучение механизмов ДСА способствует раскрытию физиологических закономерностей регуляции сердечной деятельности, а разработка новых подходов к ее оценке является актуальной медицинской задачей. В данном обзоре рассмотрены экспериментальные подходы, обеспечившие становление современных представлений о роли автономной нервной системы в формировании ДСА, а также о связи ДСА с соответствующими по частоте колебаниями системного артериального давления. Кроме того, обсуждены новые данные о фазовых соотношениях колебаний сердечного ритма и артериального давления в частотном диапазоне дыхательных волн, полученные с использованием вейвлет-анализа этих физиологических сигналов.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, вариабельность артериального давления, частотная передаточная функция, фазовые соотношения, кросс-спектральный анализ, вейвлет-анализ.

DOI: 10.31857/S0131164624030086, EDN: BUJERE

### Суть явления и актуальность проблемы

Хорошо известно, что показатели системной гемодинамики характеризуются непостоянством во времени, которое принято обозначать как вариабельность. Она складывается из колебаний различных частот, различающихся по механизмам генерации, т.е. отражающих функционирование различных регуляторных механизмов [1–3].

Модуляцию сердечного ритма в ритме дыхания впервые наблюдал Карл Людвиг в своих экспериментах на собаках, он же показал, что такая модуляция сильно ослабляется после перерезки блуждающих нервов [4]. Следует отметить, что дыхательная синусовая аритмия (ДСА) – не патологическое явление, напротив, она отражает нормальное функционирование механизмов нервной регуляции сердца: частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивается во время вдоха и снижается во время выдоха. Выраженность ДСА зависит от частоты дыхания: амплитуда связанных с дыханием колебаний сердечного ритма увеличивается при снижении частоты дыхания, достигает максимума на частоте 0.1 Гц, а затем снижается [5].

Физиологическое значение вариаций ритма сердца в ритме дыхания остается во многом неясным. Есть мнение, что они способствуют оптимизации газообмена в легких – повышению вентиляционно-перфузионного соотношения [6]. Однако ряд экспериментальных [7] и теоретических [8] исследований не подтверждает такую точку зрения. Модельные расчеты показывают, что ДСА может способствовать снижению совершаемой сердцем работы, необходимой для поддержания нормального уровня оксигенации крови [8], но это положение требует экспериментального подтверждения, которое, насколько нам известно, до сих пор не получено.

Вместе с тем изучение ДСА имеет бесспорную ценность для физиологии, поскольку оно способствует раскрытию физиологических механизмов регуляции сердечной деятельности [9]. Не менее важна проблема исследования ДСА для медицины. Известно, что многие патологические состояния (причем не только в сердечно-сосудистой системе (ССС), но и в других системах организма) сопровождаются снижением ДСА, поэтому ее оценка может быть использована для диагно-

стики и оценки тяжести таких регуляторных нарушений (прежде всего, нервной природы) [3].

В настоящем обзоре рассмотрены экспериментальные подходы, обеспечившие становление современных представлений о механизмах формирования ДСА и ее связи с колебаниями системного артериального давления (АД). Кроме того, обсуждены новые данные, полученные при использовании современных методов анализа физиологических сигналов, регистрируемых неинвазивными методами. Знакомство с этими данными поможет физиологам и клиницистам более обоснованно подходить к анализу показателя вариабельности сердечного ритма при изучении механизмов нервной регуляции сердца и диагностики ее нарушений различного генеза.

### **Связанные с дыханием колебания ЧСС имеют преимущественно нервную природу**

Потенциально ДСА может быть обусловлена взаимодействием механизмов механической и нервной природы. Хорошо известно, что дыхательные экскурсии сопровождаются периодическими изменениями плеврального давления и, следовательно, изменениями венозного возврата к сердцу [10]. Давление в правом предсердии также изменяется синхронно с дыханием [11]. Известно, что в клетках различных отделов сердца, включая синоатриальный узел (САУ), обильно представлены механоактивируемые каналы, преимущественно характеризующиеся неселективной катионной проводимостью и, соответственно, обеспечивающие деполяризацию клеточной мембраны [12]. В экспериментах на изолированных клетках САУ [13, 14] и на препаратах изолированного сердца [15] показано, что растяжение приводит к повышению частоты разрядов. Соответственно, растяжение правого предсердия кровью во время фазы вдоха должно потенцировать автоматическую активность САУ и способствовать повышению ЧСС.

Определенный вклад в формирование ДСА может вносить и внутрисердечная нервная система, рефлекторные дуги которой обеспечивают быстрые регуляторные изменения ЧСС [16]. Однако результаты многих работ свидетельствуют о том, что основной причиной ДСА служат экстракардиальные нервные влияния.

В идущих к сердцу симпатических и парасимпатических нервных волокнах наблюдаются изменения активности в ритме дыхания. Такие данные были получены при регистрации разрядной активности сердечных нервов у наркотизированных собак: во время вдоха (увеличение разрядов диафрагмального нерва) наблюдается повышение симпатической активности, а вагусная активность во время вдоха, напротив, тормозится и усилива-

ется во время выдоха [17]. Сходные ритмические изменения активности сердечных симпатических и парасимпатических нервов описаны для крыс [18] и мышей [19].

Для человека прямых данных о дыхательной модуляции активности сердечных симпатических нервов нет, но связанные с дыханием колебания эфферентной симпатической активности неоднократно описаны для вазомоторных волокон скелетных мышц [20–22]. Совсем недавно такие данные были получены для сердечных парасимпатических нервов человека, после того как австралийские исследователи разработали уникальную методику микронейрографической регистрации разрядной активности нервных волокон вагуса, включая идентификацию афферентной и эфферентной активности с использованием функциональных тестов [23, 24]. Было показано, что активность многих преганглионарных парасимпатических волокон в вагусе человека имеет дыхательную модуляцию, при этом она повышается при выдохе и минимальна в конце фазы вдоха [23, 24].

О тесной связи ДСА с экстракардиальными нервными влияниями также говорят результаты ее исследований у людей с трансплантированным сердцем, которое, очевидно, лишено регуляции со стороны ЦНС, или же после фармакологической блокады кардиотропных нервных влияний. Было показано, что после пересадки сердца ДСА при спокойном дыхании очень низкая [25]. При глубоком дыхании с низкой частотой амплитуда дыхательных колебаний сердечного ритма увеличивается, но все равно остается значительно ниже у людей с трансплантированным сердцем, чем у здоровых людей. Сходные данные были получены при комбинированной блокаде кардиотропных нервных влияний (атропин + атенолол): в этих условиях ДСА у людей сохранялась только при низкочастотном дыхании, а при дыхании с естественной частотой была ничтожно мала [5].

Авторы еще одной работы также наблюдали значительное уменьшение ДСА после трансплантации сердца [11]. Интересно, что в этих условиях все же сохранялась синхронизация ритма сердца с дыханием, которая, по мнению авторов, была обусловлена влиянием механического фактора. Следует отметить, что ДСА трансплантированного сердца не подавляется комбинированной холино- и адреноблокадой, что ставит под сомнение участие внутрисердечной нервной системы в ее формировании.

Таким образом, хотя после денервации сердце сохраняет способность изменять частоту сокращений в ритме дыхания, в результате механозависимой регуляции сердечного ритма, вклад этого механизма несравненно ниже, чем нервного компонента. Недавно было показано, что ДСА по-

степенно восстанавливается в ходе реиннервации трансплантированного сердца, но этот процесс происходит медленно, при этом для восстановления парасимпатической регуляции требуется больше времени, чем для восстановления симпатической [26].

### **Дыхательные колебания сердечного ритма обусловлены быстрыми парасимпатическими влияниями на пейсмекер сердца**

В силу различия динамики регуляторных отделов автономной нервной системы их вклад в формирование ДСА существенно различается. Показано, что колебания симпатической активности на частоте дыхания практически не трансформируются в колебания ритма сердца, в отличие от колебаний парасимпатической активности, вклад которых в формирование вариабельности ритма сердца простирается в область более высоких частот.

В экспериментах со стимуляцией парасимпатических (правый вагус) и симпатических (сердечный симпатический нерв) нервов у наркотизированных собак электрическими импульсами с паттерном "белого шума", в котором в равной мере представлены все частоты изменения нервной активности, было показано, что частотный диапазон парасимпатического влияния намного шире, чем симпатического [27]. Оказалось, что симпатическая стимуляция не способна вызывать колебания сердечного ритма с частотой выше 0.15 Гц, тогда как парасимпатические влияния "доходят" до 0.5 Гц, т.е. захватывает дыхательный диапазон.

Также следует отметить две работы о сравнении вклада симпатических и парасимпатических влияний в формирование ДСА у человека [28, 29]. В обеих работах проводилось исследование амплитудной связи (частотной передаточной функции) между дыхательными экскурсиями (произвольное дыхание с разной длительностью цикла) и колебаниями сердечного ритма. Испытуемые дышали с частотой, которая в среднем составляла 12 циклов в минуту, но при этом изменялась от цикла к циклу случайным образом. В первой работе авторы не применяли фармакологических воздействий; для повышения симпатических влияний и подавления парасимпатических испытуемого переводили из горизонтального положения в вертикальное [28]. Во второй работе влияние парасимпатической системы исследовали после введения  $\beta$ -блокатора пропранолола в положении лежа, а симпатической — после введения М-холинблокатора атропина в положении стоя [29]. Результаты этих двух исследований оказались качественно сходными: в обоих случаях со-

поставление спектров мощности дыхательного объема и ЧСС показало, что парасимпатическое влияние на ЧСС обнаруживается до частоты 0.5 Гц и выше, тогда как симпатическое — только до частоты 0.2 Гц.

В пользу преимущественной парасимпатической природы ДСА свидетельствуют данные о ее подавлении (практически полном устранении) в условиях блокады М-холинорецепторов у экспериментальных животных [30–32] и человека [5, 33, 34]. Более того, показано, что у человека в условиях блокады  $\beta$ 1-адренорецепторов атенололом при постепенном повышении частоты дыхания от 0.25 до 0.5 Гц наблюдается не уменьшение, а даже повышение ДСА, тогда как введение атропина в дополнение к атенололу подавляет ДСА практически полностью [5].

Следует отметить, что эфферентный путь в парасимпатической системе представлен миелинизированными преганглионарными волокнами (волокна группы В), а в симпатической — постганглионарными, которые не имеют миелиновой оболочки и проводят возбуждение намного медленнее (волокна группы С). Также различается динамика влияния нейромедиаторов симпатических и парасимпатических волокон на клетки САУ. Известно, что норадреналин ускоряет, а ацетилхолин замедляет медленную диастолическую деполяризацию клеток САУ, что в основном связано с разнонаправленным влиянием на активность аденилатциклазной системы [35, 36]. Кардиотропные влияния норадреналина и ацетилхолина на клетки САУ опосредуются в основном  $\beta$ 1-адренорецепторами и М2-холинорецепторами, при этом  $\beta$ 1-адренорецепторы сопряжены с  $G_s$ -белком,  $\alpha$ -субъединица которого стимулирует аденилатциклазу, а М2-холинорецепторы — с  $G_{i/o}$ -белком,  $\alpha$ -субъединица которого ингибирует аденилатциклазу. Такие эффекты двух медиаторов развиваются сравнительно медленно, поскольку связаны с многоэтапным изменением активности внутриклеточных сигнальных каскадов. Вместе с тем существует еще один механизм влияния ацетилхолина на частоту спонтанных разрядов клеток САУ: комплекс  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц  $G_{i/o}$ -белка может напрямую активировать калиевые каналы  $I_{KACH}$ , эффект такого влияния проявляется намного быстрее, чем при изменении активности аденилатциклазного сигнального пути [35, 36].

Таким образом, быстрая нервная регуляция сердечного ритма, которая является основой ДСА, имеет парасимпатическую природу, а симпатические эффекты развиваются сравнительно медленно и не успевают изменять сердечный ритм синхронно с дыханием. Это связано с различиями организации эфферентных нервных путей, а также временных характеристик нейромедиаторного

влияния в симпатическом и парасимпатическом отделах автономной нервной системы.

### **Дыхательные колебания АД (волны Траубе-Геринга) и их связь с ДСА**

Известно, что дыхательные экскурсии также вызывают колебания АД: в спектре мощности АД, как и в спектре ЧСС, выявляются колебания на частоте дыхания [37]. Такие колебания АД называют волнами 2-го порядка (первый порядок — пульсовые колебания АД) или волнами Траубе-Геринга. Эти колебания АД могут возникать в результате ритмических изменений давления в грудной полости, которые непосредственно влияют на давление крови в крупных артериях. Кроме того, как уже говорилось выше, изменение давления в грудной полости на приток крови к сердцу модулирует ударный объем в ритме дыхания [10].

Возникает вопрос, связаны ли волны Траубе-Геринга с регулярными изменениями тонуса периферических сосудов? По всей видимости, ответ на этот вопрос — отрицательный. Показано, что колебания частоты разрядов в ритме дыхания, характерные для вазомоторных нервных волокон [20–22], не могут трансформироваться в колебания сосудистого тонуса, поскольку сосуды достаточно инертны и не могут изменять свой тонус с дыхательной частотой. Такая закономерность наблюдалась при исследовании нервной регуляции кожного кровотока у человека, а именно при стимуляции симпатических волокон, иннервирующих сосуды кожи, короткими пачками импульсов с частотой 20 Гц через микроэлектрод, введенный в медианный нерв предплечья. Было показано, что при частоте следования пачек выше 0.1 Гц они не трансформируются в колебания кожного кровотока [38]. Сходные данные были получены при изучении нейрогенных колебаний кровотока в брыжейке и почке наркотизированных крыс при раздражении эфферентных волокон чревного и почечного нервов: в обоих сосудистых бассейнах верхняя частота нейрогенной модуляции сопротивления сосудов была ниже частоты дыхания [39].

Следующий вопрос: какое влияние на дыхательные колебания АД оказывает ДСА? В экспериментах на бодрствующих крысах было показано, что дыхательные колебания систолического АД сохраняются после введения атропина или ганглиоблокатора [30]. Более того, при парасимпатической блокаде может происходить повышение вариабельности АД около частоты дыхания [31], т.е. колебания ЧСС могут способствовать сглаживанию колебаний АД в этом частотном диапазоне.

В исследованиях с участием человека было показано, что связанные с дыханием колебания систолического АД сохраняются после полного устранения колебаний ЧСС (при навязывании сердцу ритма с использованием кардиостимулятора), однако их амплитуда уменьшается в положении лежа и увеличивается в положении ортостаза [40]. Эти данные позволяют заключить, что колебания ритма сердца могут вносить вклад в формирование дыхательной вариабельности АД в положении лежа, когда вагусный тонус выше и ДСА более выражена, чем при ортостазе. Вместе с тем при слабой ДСА (в положении ортостаза) колебания ритма сердца, напротив, могут демпфировать связанные с дыханием колебания АД.

При подавлении нервных влияний на сердце путем введения атропина и атиенолола связанная с дыханием вариабельность систолического АД снижалась в положении лежа, но повышалась при ортостазе (30°) [41], как и при навязанном сердечном ритме в рассмотренной выше работе [40]. Вместе с тем вариабельность среднего АД на частоте дыхания увеличивалась при обоих положениях тела. Авторы показали, что блокада нервных влияний на сердце сопровождается снижением связанных с дыханием колебаний ЧСС и ударного объема при обоих положениях тела, но "дыхательные" колебания минутного объема сердца статистически значимо не изменяются в ответ на блокаду в горизонтальном положении и даже увеличиваются при ортостазе. Неодинаковое влияние ДСА на вариабельность систолического и среднего АД, по-видимому, связано с наличием фазового сдвига между колебаниями систолического и диастолического АД, величина и даже знак которого могут зависеть от активности автономной нервной системы [33].

Таким образом, ассоциированные с дыханием колебания АД не связаны с соответствующими им по частоте колебаниями тонуса периферических сосудов и сохраняются после устранения ДСА. Вместе с тем амплитуда "дыхательных" колебаний АД может зависеть от выраженности ДСА и положения тела.

### **Механизмы модуляции вагусной активности в ритме дыхания**

Для объяснения дыхательной модуляции кардиотропных вагусных влияний было предложено несколько механизмов (рис. 1).

Первый из этих механизмов основывается на данных о тесной связи между дыхательными колебаниями АД и ЧСС и предполагает участие барорефлекса [42, 43]. Изменение АД в каждом из последовательных дыхательных циклов воспринимается артериальными барорецепторами и затем рефлекторно трансформируется в измене-

ние ЧСС. В итоге на частоте дыхания реализуется "короткий" барорефлекторный колебательный контур, в котором ведущая роль принадлежит парасимпатическому звену регуляции, в силу его более быстрых динамических характеристик по сравнению с симпатическим [28, 29]. Кроме артериального барорефлекса, определенную роль в этом механизме могут играть рефлексы от кардиопульмонарных рецепторов, поскольку венозный возврат крови к сердцу также изменяется в ритме дыхания [10].

Следует отметить, что против такой точки зрения говорят данные, полученные в исследовании как на лабораторных животных, так и с участием человека. Так, в экспериментах на наркотизированных кошках было показано, что колебания симпатической активности в ритме дыхания сохраняются после "инактивации" артериальных барорецепторов и кардиопульмонарных рецепторов путем перерезки обоих блуждающих нервов и окклюзии обеих общих сонных артерий [44], а у бодрствующих крыс ДСА не устраняется хирургической денервацией барорецепторов [45]. Доводы против барорефлекторной природы дыхательных колебаний сердечного ритма также были получены путем анализа разности фаз таких колебаний АД и длительности сердечного цикла при разных паттернах дыхания [22, 46]. Оказалось, что временная задержка между колебаниями АД и длительностью сердечного цикла различается у разных людей, изменяется в зависимости от паттерна дыхания и при этом слишком мала, чтобы объяснить связь таких колебаний влиянием барорефлекторного механизма. Наконец, было показано, что у человека ДСА проявляется

только при спонтанном произвольном дыхании, но исчезает в условиях искусственной вентиляции, хотя дыхательная вариабельность АД при этом не изменяется [47].

Второй возможный (и более вероятный) механизм дыхательной модуляции автономных нервных влияний на сердце предполагает связь дыхательного и сердечно-сосудистого центров в продолговатом мозге: периодически изменяющиеся влияния от дыхательного центра тормозят активность преганглионарных парасимпатических нейронов и, напротив, облегчают активацию медуллярных нейронов, которые активируют симпатические преганглионары [48]. В итоге вероятность разрядов нейронов в двух отделах автономной нервной системы зависит от фазы сердечного цикла: для парасимпатических во время вдоха она ниже, чем во время выдоха, а для симпатических — наоборот. Это обеспечивает вариации длительности сердечного цикла в ритме дыхания, однако чувствительность вагусного кардиоинотропного барорефлекса, оцениваемая методом корреляций последовательностей *RR*-интервала и АД, а также путем кросс-спектрального анализа колебаний этих показателей, во время выдоха и вдоха не различается [49].

О связи ДСА с активностью нейронов дыхательного центра также говорят результаты исследований такой взаимосвязи после устранения афферентных влияний на дыхательный центр от рецепторов легких. Достаточно давно было показано, что ДСА почти полностью отсутствует у людей с трансплантированными легкими (прерывание афферентных влияний от механорецепторов легких при сохранении эфферентной ин-

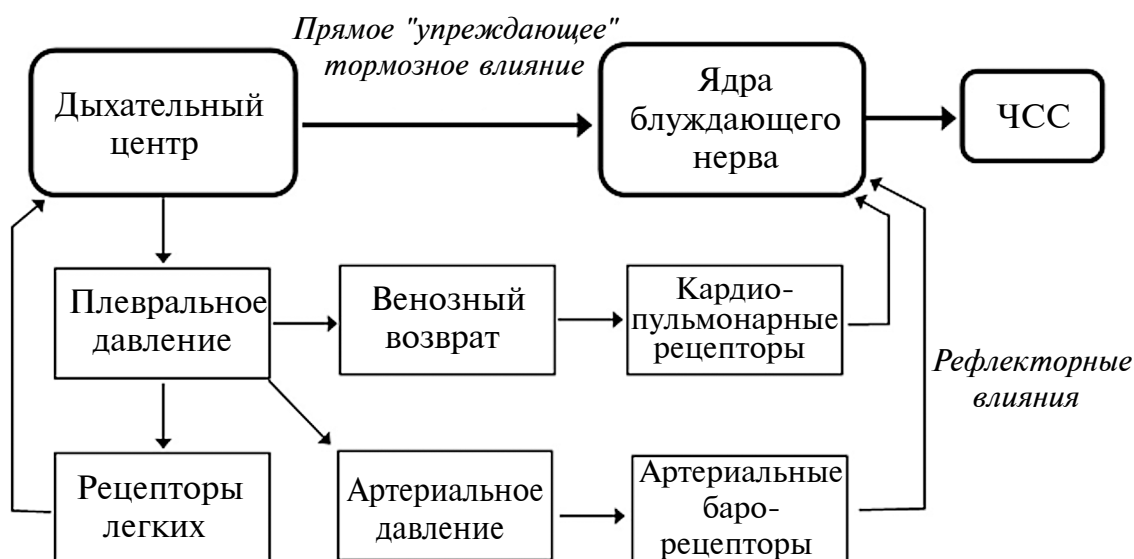


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая механизмы формирования дыхательной синусовой аритмии.

нервации сердца) [50]. Недавно сходные данные были получены при анализе ДСА у овец и людей, у которых проводили денервацию легких путем избирательного разрушения нервных волокон в стенках главных бронхов (*bronchoscopic lung denervation*, используется в клинике для лечения обструкции дыхательных путей, устойчивой к медикаментозной терапии) [51]. Это воздействие сопровождалось значительным (более чем двукратным) снижением ДСА.

Структуры дыхательного центра, задействованные в ритмической модуляции активности двух отделов автономной нервной системы, а также механизмы их влияния на вагусные и симпатические нейроны, были недавно охарактеризованы с использованием современных электрофизиологических и оптогенетических подходов [52, 53].

### "Обратное" влияние АД на дыхательный ритм

Совсем недавно появились данные о том, что переключение фаз дыхательного цикла у человека и других млекопитающих может зависеть от влияния со стороны ССС: воздействуя на барорецепторы, пульсовые колебания АД могут изменять активность нейронов дыхательного центра [54]. Так, у человека латентный период между пульсовой волной и началом вдоха не зависит от частоты дыхания: остается постоянным (примерно 0.2 с) при нормальном и низкочастотном дыхании, что предполагает существование механизма, координирующего пульсовые колебания АД и фазы дыхательного цикла.

В модельных экспериментах на крысах авторы показали, что резкое кратковременное повышение АД во время фазы вдоха не оказывает влияния на длительность фаз дыхательного цикла, тогда как такое же воздействие во время фазы выдоха приводит к активации постинспираторных нейронов и пролонгации выдоха. Этот механизм получил название "кардио-вентиляторное сопряжение" [54]. Возможно, функциональная роль этого механизма будет раскрыта в последующих исследованиях.

### Синхронизация колебаний сердечного ритма и АД на частоте дыхания

Информативным подходом к пониманию механизмов регуляции ССС является исследование фазовых соотношений колебаний показателей гемодинамики — АД и сердечного ритма — с дыхательными экскурсиями и друг с другом. Получить информацию о фазовых соотношениях колебаний АД и сердечного ритма можно с использованием нескольких подходов, например, с помощью кросс-спектрального анализа,

или с помощью представления узкополосных составляющих экспериментальных данных в виде аналитических сигналов [55]. Следует отметить, что фаза является более чувствительным к внешним воздействиям показателем колебательной системы, чем ее амплитудные характеристики [56]. По этой причине изучение именно фазовых соотношений между АД и ЧСС позволяет понять тонкие особенности взаимовлияния этих показателей и зависимость каждого из них от внешних воздействий.

Изучение фазовых отношений АД и ЧСС в частотном диапазоне дыхательных волн может способствовать пониманию механизмов ДСА и ее изменения при различных физиологических и патологических воздействиях. Например, у людей с трансплантированным сердцем наблюдается изменение фазовых соотношений между дыхательными экскурсиями и колебаниями сердечного ритма [25]. Таким образом, механический фактор, влияние которого мало, но все же присутствует в денервированном сердце, модулирует сердечный ритм с иными временными характеристиками, чем экстракардиальные нервные влияния.

Изменение положения тела по отношению к вектору силы тяжести также приводит к изменению разности фаз между дыханием и колебаниями различных показателей системной гемодинамики [41, 57]. Кроме того, при ортостазе изменяется синхронизация "дыхательных" колебаний АД и ЧСС по сравнению с положением лежа. С помощью кросс-спектрального анализа было показано, что переход в состояние ортостаза сопровождается изменением знака фазового сдвига между колебаниями систолического АД и *RR*-интервала с положительного на отрицательный, т.е. в положении лежа изменения *RR*-интервала предшествуют изменениям АД, а при ортостазе — напротив, следуют за ними [40].

Еще одним методом исследования колебаний АД и сердечного ритма является применение вейвлет-преобразования с использованием аналитических вейвлетов, например, комплексного вейвлета *Morse* [58]. Получающиеся вейвлет-трансформанты являются комплексными временными рядами, что позволяет исследовать амплитудные и фазовые соотношения исследуемых сигналов в различных частотных диапазонах. Мы использовали такой подход для анализа связи "дыхательных" колебаний ЧСС и среднего АД у человека в положении лежа и при ортостазе (65°). На рис. 2 показаны трехмерные представления гистограмм распределения  $\Delta\phi$  — нормированной разности фаз ЧСС и АД; сечение трехмерной гистограммы плоскостью, параллельной плоскости *YZ*, отображает гистограмму распре-

деления  $\Delta\phi$  колебаний АД и ЧСС на данной частоте. Чем уже гистограмма (менее размыто пятно на 3d представлении), тем выше степень синхронизации колебаний АД и ЧСС на данной частоте.

На графиках рис. 2 видны два ярких пятна: в низкочастотной области (около 0.1 Гц — частотная область барорефлекторных колебаний) и в частотном интервале от 0.2 до 0.3 Гц, который соответствует частоте дыхания испытуемых. При переходе из горизонтального положения в ортостаз разность фаз на барорефлекторной частоте остается неизменной. Однако на частоте дыхания разность фаз колебаний среднего АД и ЧСС при переходе в вертикальное положение заметно изменяется (уменьшается). Как было рассмотрено ранее, синхронизация колебаний АД и ЧСС на частоте дыхания обусловлена двумя механизмами: механическим воздействием плеврального давления на кровенаполнение камер сердца и торакальных сосудов и нервными влияниями на сердечный ритм (преимущественно парасимпатической природы) [43]. Если влияние нервного фактора проявляется с большей временной задержкой, чем механического, ослабление парасимпатических влияний на сердце должно сопровождаться уменьшением фазового сдвига между колебаниями среднего АД и ЧСС (рис. 2).

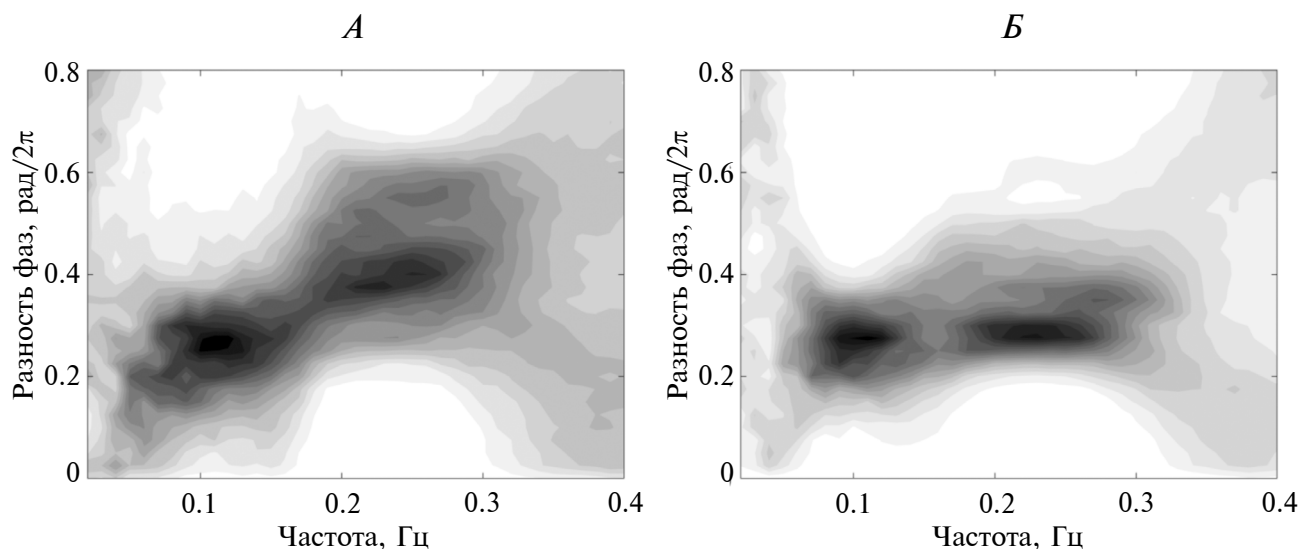
Таким образом, анализ фазовой синхронизации колебаний сердечного ритма и АД на частоте дыхания может обеспечить дополнительную

информацию о механизмах нервной регуляции работы сердца. Оценка информативности такого подхода для выявления нарушений регуляции сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях является предметом дальнейших исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что временные характеристики многих регуляторных процессов зависят от функционального состояния организма [59, 60]. В связи с этим понимание фундаментальных механизмов возникновения колебаний гемодинамических показателей, в том числе ДСА, а также разработка новых методов их анализа могут обеспечить углубленную диагностику нарушений нервной регуляции сердца [61]. Оценка фазовых характеристик различных частотных составляющих динамики АД и сердечного ритма является перспективным подходом для выявления взаимосвязи и взаимовлияния гемодинамических показателей.

Следует отметить, что управление паттерном дыхательных движений может использоваться для немедикаментозной коррекции сердечной деятельности, включая вагусный контроль сердечного ритма [62]. Например, в последние годы изучается эффективность имитации ДСА с помощью кардиостимуляции в качестве вспомогательного метода коррекции сердечной недостаточности [63, 64]. Пока такой подход применяется



**Рис. 2.** Зависимость разности фаз колебаний среднего за цикл артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в зависимости от частоты при горизонтальном положении тела (А) и при 65° ортостазе (Б).

На рисунке приведены трехмерные представления гистограмм распределения  $\Delta\phi$  — нормированной разности фаз ЧСС и АД: по оси X отложена частота, по оси Y — значение разности фаз, а оттенками серого отображается вероятность обнаружения данного значения  $\Delta\phi$  на данной частоте (возрастание от белого к черному). Приведены усредненные данные для группы из 8 здоровых молодых мужчин.

лишь в модельных экспериментах на животных, но можно надеяться, что со временем он придет и в клиническую практику.

**Финансирование работы.** Работа выполнена при поддержке РФФ (грант № 23-25-00293).

**Конфликт интересов.** Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

**Вклад авторов в публикацию.** О.Л. Виноградова, А.С. Боровик, Р.Ю. Жедяев, О.С. Тарасова – разработали концепцию обзора, написали, прочитали и одобрили представленную версию текста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Shaffer F., McCraty R., Zerr C.L.* A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability // *Front. Psychol.* 2014. V. 5. P. 1040.
2. *Barman S.M.* 2019 Ludwig Lecture: Rhythms in sympathetic nerve activity are a key to understanding neural control of the cardiovascular system // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2020. V. 318. № 2. P. R191.
3. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П. и др.* Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // *Вестник аритмологии.* 2003. Т. 24. С. 65.
4. *Schaefer J., Lohff B., Dittmer J.J.* Carl Ludwig's (1847) and Pavel Petrovich Einbrodt's (1860) physiological research and its implications for modern cardiovascular science: Translator's notes relating to the English translation of two seminal papers // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2014. V. 115. № 2–3. P. 154.
5. *Taylor J.A., Myers C.W., Halliwill J.R. et al.* Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: Implications for vagal-cardiac tone assessment in humans // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2001. V. 280. № 6. P. H2804.
6. *Giardino N.D., Glenny R.W., Borson S., Chan L.* Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2003. V. 284. № 5. P. H1585.
7. *Sin P.Y.W., Webber M.R., Galletly D.C. et al.* Interactions between heart rate variability and pulmonary gas exchange efficiency in humans // *Exp. Physiol.* 2010. V. 95. № 7. P. 788.
8. *Ben-Tal A., Shamailov S.S., Paton J.F.R.* Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: looking beyond ventilation-perfusion efficiency // *J. Physiol.* 2012. V. 590. № 8. P. 1989.
9. *Elstad M., O'Callaghan E.L., Smith A.J. et al.* Cardiorespiratory interactions in humans and animals: rhythms for life // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018. V. 315. № 1. P. H6.
10. *Convertino V.A.* Mechanisms of inspiration that modulate cardiovascular control: the other side of breathing // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2019. V. 127. № 5. P. 1187.
11. *Slovut D.P., Wenstrom J.C., Moeckel R.B. et al.* Respiratory sinus dysrhythmia persists in transplanted human hearts following autonomic blockade // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998. V. 25. № 5. P. 322.
12. *Peyronnet R., Nerbonne J.M., Kohl P.* Cardiac mechano-gated ion channels and arrhythmias // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 2. P. 311.
13. *MacDonald E.A., Quinn T.A.* What keeps us ticking? Sinoatrial node mechano-sensitivity: the grandfather clock of cardiac rhythm // *Biophys. Rev.* 2021. V. 13. № 5. P. 707.
14. *Cooper P.J., Lei M., Cheng L.-X., Kohl P.* Selected contribution: axial stretch increases spontaneous pacemaker activity in rabbit isolated sinoatrial node cells // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 89. № 5. P. 2099.
15. *Blinks J.R.* Positive chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart // *Am. J. Physiol.* 1956. V. 186. № 2. P. 299.
16. *Armour J.A.* Potential clinical relevance of the "little brain" on the mammalian heart // *Exp. Physiol.* 2008. V. 93. № 2. P. 165.
17. *Kollai M., Koizumi K.* Reciprocal and non-reciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1979. V. 1. № 1. P. 33.
18. *Costa-Silva J.H., Zoccal D.B., Machado B.H.* Glutamatergic antagonism in the NTS decreases post-inspiratory drive and changes phrenic and sympathetic coupling during chemoreflex activation // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 103. № 4. P. 2095.
19. *Rodrigues K.L., Souza J.R., Bazilio D.S. et al.* Changes in the autonomic and respiratory patterns in mice submitted to short-term sustained hypoxia // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. № 3. P. 759.
20. *Eckberg D., Nerhed C., Wallin B.* Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man // *J. Physiol.* 1985. V. 365. P. 181.
21. *St. Croix C.M., Satoh M., Morgan B.J. et al.* Role of respiratory motor output in within-breath modulation of muscle sympathetic nerve activity in humans // *Circ. Res.* 1999. V. 85. № 5. P. 457.
22. *Badra L.J., Cooke W.H., Hoag J.B. et al.* Respiratory modulation of human autonomic rhythms // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2001. V. 280. № 6. P. H2674.
23. *Ottaviani M.M., Wright L., Dawood T., Macefield V.G.* In vivo recordings from the human vagus nerve using ultrasound-guided microneurography // *J. Physiol.* 2020. V. 598. № 17. P. 3569.
24. *Patros M., Ottaviani M.M., Wright L. et al.* Quantification of cardiac and respiratory modulation of axonal activity in the human vagus nerve // *J. Physiol.* 2022. V. 600. № 13. P. 3113.
25. *Bernardi L., Keller F., Sanders M. et al.* Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart // *J. Appl. Physiol.* 1989. V. 67. № 4. P. 1447.



26. *Christensen A.H., Nygaard S., Rolid K. et al.* Strong evidence for parasympathetic sinoatrial reinnervation after heart transplantation // *J. Heart Lung Transplant.* 2022. V. 41. № 7. P. 898.
27. *Berger R.D., Saul J.P., Cohen R.J.* Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 256. № 1. Pt. 2. P. H142.
28. *Saul J.P., Berger R.D., Chen M.H., Cohen R.J.* Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 256. № 1. Pt. 2. P. H153.
29. *Saul J.P., Berger R.D., Albrecht P. et al.* Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation // *Am. J. Physiol.* 1991. V. 261. № 4. Pt. 2. P. H1231.
30. *Japundzic N., Grichois M.L., Zitoun P. et al.* Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1990. V. 30. № 2. P. 91.
31. *Голубинская В.О., Тарасова О.С., Боровик А.С., Родионов И.М.* Роль парасимпатических кардиотропных влияний в стабилизации уровня артериального давления у крыс в норме и после десимпатизации // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 16.* 1999. № 3. С. 13.
32. *Negulyaev V.O., Tarasova O.S., Tarasova N.V. et al.* Phase synchronization of baroreflex oscillations of blood pressure and pulse interval in rats: the effects of cardiac autonomic blockade and gradual blood loss // *Physiol. Meas.* 2019. V. 40. № 5. P. 054003.
33. *Clemson P.T., Hoag J.B., Cooke W.H. et al.* Beyond the baroreflex: a new measure of autonomic regulation based on the time-frequency assessment of variability, phase coherence and couplings // *Front. Netw. Physiol.* 2022. V. 2. P. 891604.
34. *Хаятин В., Лукошкова Е.* Колебания частоты сердцебиений: спектральный анализ // *Вестник аритмологии.* 2002. № 26. С. 10.
35. *MacDonald E.A., Rose R.A., Quinn T.A.* Neurohumoral control of sinoatrial node activity and heart rate: Insight from experimental models and findings from humans // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 170.
36. *Mika D., Fischmeister R.* Cyclic nucleotide signaling and pacemaker activity // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2021. V. 166. P. 29.
37. *Elghozi J.L., Julien C.* Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2007. V. 21. № 4. P. 337.
38. *Stauss H.M., Anderson E.A., Haynes W.G., Kregel K.C.* Frequency response characteristics of sympathetically mediated vasomotor waves in humans // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274. № 4. P. H1277.
39. *Grisk O., Stauss H.M.* Frequency modulation of mesenteric and renal vascular resistance // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. V. 282. № 5. P. R1468.
40. *Taylor J.A., Eckberg D.L.* Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans // *Circulation.* 1996. V. 93. № 8. P. 1527.
41. *Elstad M., Toska K., Chon K.H. et al.* Respiratory sinus arrhythmia: Opposite effects on systolic and mean arterial pressure in supine humans // *J. Physiol.* 2001. V. 536. Pt. 1. P. 251.
42. *Baselli G., Cerutti S., Badilini F. et al.* Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences // *Med. Biol. Eng. Comput.* 1994. V. 32. № 2. P. 143.
43. *Malpas S.C.* Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. V. 282. № 1. P. H6.
44. *Malpas S.C.* The rhythmicity of sympathetic nerve activity // *Prog. Neurobiol.* 1998. V. 56. № 1. P. 65.
45. *Cerutti C., Barres C., Paultre C.* Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis // *Am. J. Physiol.* 1994. V. 266. № 5. Pt. 2. P. H1993.
46. *Eckberg D.L., Cooke W.H., Diedrich A. et al.* Respiratory modulation of human autonomic function on Earth // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 19. P. 5611.
47. *Skytjoti M., Elstad M.* Respiratory sinus arrhythmia is mainly driven by central feedforward mechanisms in healthy humans // *Front. Physiol.* 2022. V. 13. P. 768465.
48. *Eckberg D.L.* The human respiratory gate // *J. Physiol.* 2003. V. 548. Pt 2. P. 339.
49. *Rothlisberger B.W., Badra L.J., Hoag J.B. et al.* Spontaneous “baroreflex sequences” occur as deterministic functions of breathing phase // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2003. V. 23. № 6. P. 307.
50. *Taha B.H., Simon P.M., Dempsey J.A. et al.* Respiratory sinus arrhythmia in humans: An obligatory role for vagal feedback from the lungs // *J. Appl. Physiol.* 1995. V. 78. № 2. P. 638.
51. *Valipour A., Mayse M.L., Peterson A.D. et al.* Respiratory sinus arrhythmia attenuation via targeted lung denervation in sheep and humans // *Respiration.* 2019. V. 98. № 5. P. 434.
52. *Farmer D.G.S., Dutschmann M., Paton J.F.R. et al.* Brainstem sources of cardiac vagal tone and respiratory sinus arrhythmia // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 24. P. 7249.
53. *Menuet C., Connelly A.A., Bassi J.K. et al.* PreBötzing complex neurons drive respiratory modulation of blood pressure and heart rate // *Elife.* 2020. V. 9. P. e57288.
54. *Barnett W.H., Baekey D.M., Paton J.F.R. et al.* Heartbeats entrain breathing via baroreceptor-mediated modulation of expiratory activity // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. № 5. P. 1181.
55. *Borovik A.S., Orlova E.A., Tomilovskaya E.S. et al.* Phase coupling between baroreflex oscillations of blood pressure and heart rate changes in 21-day dry immersion // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 455.

56. Пиковский А., Розенблюм М., Куртс Ю. Синхронизация. Фундаментальное нелинейное явление. М.: Техносфера, 2003. 496 с.
57. Kotani K., Takamasu K., Jimbo Y., Yamamoto Y. Postural-induced phase shift of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure variations: Insight from respiratory-phase domain analysis // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2008. V. 294. № 3. P. H1481.
58. Lilly J.M., Olhede S.C. Generalized Morse wavelets as a superfamily of analytic wavelets // *IEEE Trans. Signal Process.* 2012. V. 60. № 11. P. 6036.
59. Fukuoka Y., Nakagawa Y., Ogoh K. et al. Dynamics of the heart rate response to sinusoidal work in humans: influence of physical activity and age // *Clin. Sci. (Lond)*. 2002. V. 102. № 1. P. 31.
60. Тарасова О.С., Боровик А.С., Кузнецов С.Ю. и др. Динамика системных и локальных физиологических показателей при изменении интенсивности физической нагрузки // *Физиология человека*. 2013. Т. 39. № 2. С. 70.
61. Miranda Hurtado M., Steinback C.D., Davenport M.H., Rodriguez-Fernandez M. Increased respiratory modulation of cardiovascular control reflects improved blood pressure regulation in pregnancy // *Front. Physiol.* 2023. V. 14. P. 1070368.
62. Sevoz-Couche C., Laborde S. Heart rate variability and slow-paced breathing: when coherence meets resonance // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022. V. 135. P. 104576.
63. Shanks J., Abukar Y., Lever N.A. et al. Reverse remodelling chronic heart failure by reinstating heart rate variability // *Basic Res. Cardiol.* 2022. V. 117. № 1. P. 4.
64. O'Callaghan E.L., Lataro R.M., Roloff E.L. et al. Enhancing respiratory sinus arrhythmia increases cardiac output in rats with left ventricular dysfunction // *J. Physiol.* 2020. V. 598. № 3. P. 455.
5. Taylor J.A., Myers C.W., Halliwill J.R. et al. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: Implications for vagal-cardiac tone assessment in humans // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2001. V. 280. № 6. P. H2804.
6. Giardino N.D., Glenny R.W., Borson S., Chan L. Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2003. V. 284. № 5. P. H1585.
7. Sin P.Y.W., Webber M.R., Galletly D.C. et al. Interactions between heart rate variability and pulmonary gas exchange efficiency in humans // *Exp. Physiol.* 2010. V. 95. № 7. P. 788.
8. Ben-Tal A., Shamailov S.S., Paton J.F.R. Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: looking beyond ventilation-perfusion efficiency // *J. Physiol.* 2012. V. 590. № 8. P. 1989.
9. Elstad M., O'Callaghan E.L., Smith A.J. et al. Cardiorespiratory interactions in humans and animals: rhythms for life // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018. V. 315. № 1. P. H6.
10. Convertino V.A. Mechanisms of inspiration that modulate cardiovascular control: the other side of breathing // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2019. V. 127. № 5. P. 1187.
11. Slovut D.P., Wenstrom J.C., Moeckel R.B. et al. Respiratory sinus dysrhythmia persists in transplanted human hearts following autonomic blockade // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998. V. 25. № 5. P. 322.
12. Peyronnet R., Nerbonne J.M., Kohl P. Cardiac mechano-gated ion channels and arrhythmias // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 2. P. 311.
13. MacDonald E.A., Quinn T.A. What keeps us ticking? Sinoatrial node mechano-sensitivity: the grandfather clock of cardiac rhythm // *Biophys. Rev.* 2021. V. 13. № 5. P. 707.
14. Cooper P.J., Lei M., Cheng L.-X., Kohl P. Selected contribution: axial stretch increases spontaneous pacemaker activity in rabbit isolated sinoatrial node cells // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 89. № 5. P. 2099.
15. Blinks J.R. Positive chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart // *Am. J. Physiol.* 1956. V. 186. № 2. P. 299.
16. Armour J.A. Potential clinical relevance of the "little brain" on the mammalian heart // *Exp. Physiol.* 2008. V. 93. № 2. P. 165.
17. Kollai M., Koizumi K. Reciprocal and non-reciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1979. V. 1. № 1. P. 33.
18. Costa-Silva J.H., Zoccal D.B., Machado B.H. Glutamatergic antagonism in the NTS decreases post-inspiratory drive and changes phrenic and sympathetic coupling during chemoreflex activation // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 103. № 4. P. 2095.
19. Rodrigues K.L., Souza J.R., Bazilio D.S. et al. Changes in the autonomic and respiratory patterns in mice

## REFERENCES

1. Shaffer F., McCraty R., Zerr C.L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability // *Front. Psychol.* 2014. V. 5. P. 1040.
2. Barman S.M. 2019 Ludwig Lecture: Rhythms in sympathetic nerve activity are a key to understanding neural control of the cardiovascular system // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2020. V. 318. № 2. P. R191.
3. Baevsky R.M., Ivanov G.G., Gavrilushkin A.P. et al. Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems (part 1) // *Vestnik of Arrhythmology*. 2003. V. 24. P. 65.
4. Schaefer J., Lohff B., Dittmer J.J. Carl Ludwig's (1847) and Pavel Petrovich Einbrodt's (1860) physiological research and its implications for modern cardiovascular science: Translator's notes relating to the English translation of two seminal papers // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2014. V. 115. № 2–3. P. 154.

- submitted to short-term sustained hypoxia // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. № 3. P. 759.
20. *Eckberg D., Nerhed C., Wallin B.* Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man // *J. Physiol.* 1985. V. 365. P. 181.
  21. *St. Croix C.M., Satoh M., Morgan B.J. et al.* Role of respiratory motor output in within-breath modulation of muscle sympathetic nerve activity in humans // *Circ. Res.* 1999. V. 85. № 5. P. 457.
  22. *Badra L.J., Cooke W.H., Hoag J.B. et al.* Respiratory modulation of human autonomic rhythms // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2001. V. 280. № 6. P. H2674.
  23. *Ottaviani M.M., Wright L., Dawood T., Macefield V.G.* In vivo recordings from the human vagus nerve using ultrasound-guided microneurography // *J. Physiol.* 2020. V. 598. № 17. P. 3569.
  24. *Patros M., Ottaviani M.M., Wright L. et al.* Quantification of cardiac and respiratory modulation of axonal activity in the human vagus nerve // *J. Physiol.* 2022. V. 600. № 13. P. 3113.
  25. *Bernardi L., Keller F., Sanders M. et al.* Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart // *J. Appl. Physiol.* 1989. V. 67. № 4. P. 1447.
  26. *Christensen A.H., Nygaard S., Rolid K. et al.* Strong evidence for parasympathetic sinoatrial reinnervation after heart transplantation // *J. Heart Lung Transplant.* 2022. V. 41. № 7. P. 898.
  27. *Berger R.D., Saul J.P., Cohen R.J.* Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 256. № 1. Pt. 2. P. H142.
  28. *Saul J.P., Berger R.D., Chen M.H., Cohen R.J.* Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 256. № 1. Pt. 2. P. H153.
  29. *Saul J.P., Berger R.D., Albrecht P. et al.* Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation // *Am. J. Physiol.* 1991. V. 261. № 4. Pt. 2. P. H1231.
  30. *Japundzic N., Grichois M.L., Zitoun P. et al.* Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1990. V. 30. № 2. P. 91.
  31. *Golubinskaya V.O., Tarasova O.S., Borovik A.S., Rodionov I.M.* [The role of parasympathetic cardiotropic influences in stabilizing blood pressure levels in rats under normal conditions and after sympathectomy] // *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 16. Biologiya.* 1999. № 3. P. 13.
  32. *Negulyaev V.O., Tarasova O.S., Tarasova N.V. et al.* Phase synchronization of baroreflex oscillations of blood pressure and pulse interval in rats: the effects of cardiac autonomic blockade and gradual blood loss // *Physiol. Meas.* 2019. V. 40. № 5. P. 054003.
  33. *Clemson P.T., Hoag J.B., Cooke W.H. et al.* Beyond the baroreflex: a new measure of autonomic regulation based on the time-frequency assessment of variability, phase coherence and couplings // *Front. Netw. Physiol.* 2022. V. 2. P. 891604.
  34. *Khayutin V.M., Lukoshkova E.V.* Heart rate oscillations: spectral analysis // *Vestnik of Aritmologii.* 2002. № 26. P. 10.
  35. *MacDonald E.A., Rose R.A., Quinn T.A.* Neurohumoral control of sinoatrial node activity and heart rate: Insight from experimental models and findings from humans // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 170.
  36. *Mika D., Fischmeister R.* Cyclic nucleotide signaling and pacemaker activity // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2021. V. 166. P. 29.
  37. *Elghozi J.L., Julien C.* Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2007. V. 21. № 4. P. 337.
  38. *Stauss H.M., Anderson E.A., Haynes W.G., Kregel K.C.* Frequency response characteristics of sympathetically mediated vasomotor waves in humans // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274. № 4. P. H1277.
  39. *Grisk O., Stauss H.M.* Frequency modulation of mesenteric and renal vascular resistance // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. V. 282. № 5. P. R1468.
  40. *Taylor J.A., Eckberg D.L.* Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans // *Circulation.* 1996. V. 93. № 8. P. 1527.
  41. *Elstad M., Toska K., Chon K.H. et al.* Respiratory sinus arrhythmia: Opposite effects on systolic and mean arterial pressure in supine humans // *J. Physiol.* 2001. V. 536. Pt. 1. P. 251.
  42. *Baselli G., Cerutti S., Badilini F. et al.* Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences // *Med. Biol. Eng. Comput.* 1994. V. 32. № 2. P. 143.
  43. *Malpas S.C.* Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. V. 282. № 1. P. H6.
  44. *Malpas S.C.* The rhythmicity of sympathetic nerve activity // *Prog. Neurobiol.* 1998. V. 56. № 1. P. 65.
  45. *Cerutti C., Barres C., Paultre C.* Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis // *Am. J. Physiol.* 1994. V. 266. № 5. Pt. 2. P. H1993.
  46. *Eckberg D.L., Cooke W.H., Diedrich A. et al.* Respiratory modulation of human autonomic function on Earth // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 19. P. 5611.
  47. *Skytjoti M., Elstad M.* Respiratory sinus arrhythmia is mainly driven by central feedforward mechanisms in healthy humans // *Front. Physiol.* 2022. V. 13. P. 768465.
  48. *Eckberg D.L.* The human respiratory gate // *J. Physiol.* 2003. V. 548. Pt. 2. P. 339.
  49. *Rothlisberger B.W., Badra L.J., Hoag J.B. et al.* Spontaneous “baroreflex sequences” occur as deterministic functions of breathing phase // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2003. V. 23. № 6. P. 307.

50. *Taha B.H., Simon P.M., Dempsey J.A. et al.* Respiratory sinus arrhythmia in humans: An obligatory role for vagal feedback from the lungs // *J. Appl. Physiol.* 1995. V. 78. № 2. P. 638.
51. *Valipour A., Mayse M.L., Peterson A.D. et al.* Respiratory sinus arrhythmia attenuation via targeted lung denervation in sheep and humans // *Respiration.* 2019. V. 98. № 5. P. 434.
52. *Farmer D.G.S., Dutschmann M., Paton J.F.R. et al.* Brainstem sources of cardiac vagal tone and respiratory sinus arrhythmia // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 24. P. 7249.
53. *Menuet C., Connelly A.A., Bassi J.K. et al.* PreBötzinger complex neurons drive respiratory modulation of blood pressure and heart rate // *Elife.* 2020. V. 9. P. e57288.
54. *Barnett W.H., Baekey D.M., Paton J.F.R. et al.* Heartbeats entrain breathing via baroreceptor-mediated modulation of expiratory activity // *Exp. Physiol.* 2021. V. 106. № 5. P. 1181.
55. *Borovik A.S., Orlova E.A., Tomilovskaya E.S. et al.* Phase coupling between baroreflex oscillations of blood pressure and heart rate changes in 21-day dry immersion // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. P. 455.
56. *Pikovsky A., Rosenblum M., Kurths J.* [Synchronization. A universal concept in nonlinear sciences]. Cambridge, 2002. 411 p.
57. *Kotani K., Takamasu K., Jimbo Y., Yamamoto Y.* Postural-induced phase shift of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure variations: Insight from respiratory-phase domain analysis // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2008. V. 294. № 3. P. H1481.
58. *Lilly J.M., Olhede S.C.* Generalized Morse wavelets as a superfamily of analytic wavelets // *IEEE Trans. Signal Process.* 2012. V. 60. № 11. P. 6036.
59. *Fukuoka Y., Nakagawa Y., Ogoh K. et al.* Dynamics of the heart rate response to sinusoidal work in humans: influence of physical activity and age // *Clin. Sci. (Lond).* 2002. V. 102. № 1. P. 31.
60. *Tarasova O.S., Borovik A.S., Kuznetsov S.Yu. et al.* The pattern of changes in physiological parameters in the course of changes in physical exercise intensity // *Human Physiology.* 2013. V. 39. № 2. P. 171.
61. *Miranda Hurtado M., Steinback C.D., Davenport M.H., Rodriguez-Fernandez M.* Increased respiratory modulation of cardiovascular control reflects improved blood pressure regulation in pregnancy // *Front. Physiol.* 2023. V. 14. P. 1070368.
62. *Sevoz-Couche C., Laborde S.* Heart rate variability and slow-paced breathing: when coherence meets resonance // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022. V. 135. P. 104576.
63. *Shanks J., Abukar Y., Lever N.A. et al.* Reverse remodelling chronic heart failure by reinstating heart rate variability // *Basic Res. Cardiol.* 2022. V. 117. № 1. P. 4.
64. *O'Callaghan E.L., Lataro R.M., Roloff E.L. et al.* Enhancing respiratory sinus arrhythmia increases cardiac output in rats with left ventricular dysfunction // *J. Physiol.* 2020. V. 598. № 3. P. 455.

## Respiratory Sinus Arrhythmia: Physiological Mechanisms and Relationship with Systemic Blood Pressure Fluctuations

**O. L. Vinogradova<sup>a,\*</sup>, A. S. Borovik<sup>a</sup>, R. Yu. Zhedyaev<sup>a</sup>, O. S. Tarasova<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>*Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Moscow State University, Moscow, Russia*

\*E-mail: [microgravity@mail.ru](mailto:microgravity@mail.ru)

Respiratory sinus arrhythmia (RSA) reflects the functioning of the nervous heart control, predominantly of a parasympathetic nature. The study of RSA mechanisms helps to reveal the physiological patterns of regulation of cardiac activity, and the development of new approaches to its assessment is an urgent medical task. This review will examine experimental approaches that have contributed to the development of modern ideas about autonomic nervous system role in the formation of RSA, as well as the connection between RSA and frequency-matched fluctuations in systemic blood pressure. In addition, we will consider new data on the phase relationships of fluctuations in heart rate and blood pressure in the frequency range of respiratory waves, obtained using wavelet analysis of these physiological signals.

*Keywords:* heart rate variability, blood pressure variability, frequency transfer function, phase relationships, cross-spectral analysis, wavelet analysis.