

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХРОНОБИОЛОГИЯ
ANALYTICAL CHRONOBIOLOGY

Под редакцией: Чибисова С.М.

Картина художника
Рола Шамседдин Халаби

Г.С. Катинас, С.М. Чибисов, Г.М. Халаби,
М.В. Дементьев

G. S. Katinas, S. M. Chibisov, G. M. Halabi,
M. V. Demytyev

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХРОНОБИОЛОГИЯ
ANALYTICAL CHRONOBIOLOGY

Москва - Бейрут 2017

Moscow-Beirut 2017

УДК 612.17:577,3
ББК 20.1
ISBN : 978-0-00-201723-7



G.S.Katinas,

S.M.Чибисов, Г.М.Халаби, М.В.Дементьев

Аналитическая хронобиология
Под редакцией С.М.Чибисова.
Москва-Бейрут.: Монография, С. 224

Рецензенты:

Доктор биологических наук, профессор В.И.Торшин
Доктор медицинских наук, доцент М.Л.Благонравов

G.S.Katinas,

S. M. Chibisov, G. M. Halabi,
M. V. Dementyev

Analytical chronobiology
Edited by S. M. Chibisov.
Moscow-Beirut.: Monograph, P. 224

Reviewers :

MD, Professor V. I. Torshin
MD, associate Professor M. L. Blagonravov



КАТИНАС Георгий Сильвестрович

КАТИНАС Георгий Сильвестрович (06.10.1925 - 04.09.2014), выдающийся российский хронобиолог, доктор медицинских наук, профессор. Г.С.Катинас внес огромный вклад в разработку вычислительных методов анализа биоритмологических процессов и изучении хронома (временной структуры) физиологических функций различных организмов и их связи с гелиогеофизическими феноменами.

Автор более 500 научных публикаций. Член Проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» РАН.



ЧИБИСОВ Сергей Михайлович

Председатель проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии им. В.А.Фролова медицинского института Российского университета дружбы народов.

Профессор С.М. Чибисов крупный ученый, работающий в области хронопатологии сердечно-сосудистой системы и гелиобиологии. Учителями и коллегами С.М.Чибисова, с которыми проведено много совместных исследований были Ф.И.Комаров, Г.С.Катинас, Ф.Халберг.

С.М.Чибисов автор более 450 печатных работ, среди которых пять монографий и несколько разделов и учебниках. Впервые в России в соавт. с В.А.Фроловым ввел новый раздел по хронопатологии и хрономедицине в учебник по «Патологической физиологии», соавтор учебных пособий «Патофизиология в рисунках, таблицах и схемах» и «Патофизиология стоматологических заболеваний»



ХАЛАБИ Гази Мухаммед

Один из крупных кардиологов Ливана. Докторант кафедры общей патологии и патологической физиологии им. В.А.Фролова медицинского института Российского университета дружбы народов.

Основное направление работ - анализ электрофизиологических свойств миокарда у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Особенность проводимых исследований является использование хронодиагностики по данным суточных и годовичных колебаний показателей микроальтернаций с помощью метода дисперсионного картирования.

Гази Халаби является автором более чем 100 научных публикаций и десятков презентаций на международных конгрессах.



ДЕМЕНТЬЕВ Михаил Владимирович

Образование:

2004-2010 Южно-Уральский государственный медицинский университет, лечебный факультет. В 2015 году прошел профессиональную переподготовку по специальности «функциональная диагностика» Южно-Уральский государственный медицинский университет.

Дополнительно: дополнительное высшее образование английский язык.

Область научных интересов: хронодиагностика и хронотерапия в кардиологии, многосуточное мониторирование артериального давления, разработка методов ранней диагностики в кардиологии.

Научная степень: кандидат медицинских наук.

2014 по настоящее время кардиолог инфарктного отделения №2 ЧОКБ. Стаж по кардиологии: 5 лет

Данная книга посвящена вычислительным методам анализа хронобиологических процессов. Корректный анализ временных рядов подразумевает непрерывное взаимодействие математиков и биологов, от планирования эксперимента и до получения выводов, основная цель данного руководства способствовать распространению положительного опыта в данной области. Исследования в области хронобиологии и хрономедицины требуют особенно сложной математической, статистической обработки.

Здесь речь идет не только о применении статистически достоверных расчетов, требуемых в любом медико-биологическом исследовании. Сложность изучения биоритмов заключается в их взаимном влиянии, наличие, с одной стороны, феноменов синхронизации и резонанса, а с другой – явлений десинхронизации. Каждый случай требует индивидуального подхода, а порой даже написания нестандартной программы (отсутствующей в статистических пакетах) для анализа конкретного временного ряда.

В книге подробно изложены задачи, возникающие при анализе временных рядов и методы их решения. Дано описание общепринятых методов и представлены собственные «авторские» методики в области аналитической хронобиологии.

Математические подходы приведены в доступной форме, богатый иллюстративный материал, обилие модельных примеров и реальных данных, на которых продемонстрированы достоинства и недостатки каждого конкретного метода обработки, делают монографию незаменимым помощником в решении множества проблем, возникающих в процессе хронобиологических исследований.

Книга рассчитана на широкий круг биологов, физиологов и врачей, занимающихся научно-исследовательской работой.

The present monograph is dedicated to computational methods for chronobiological process analysis. Consistent time-series analysis implicates cooperation between mathematicians and biologists from experimental design to conclusion making, the main aim of the present guidance is to encourage distribution of good professional practice in this field. Chronobiology and chronomedicine research requires particularly complicated mathematical and statistical processing. It is referred here not only to application of statistically-valid calculations necessary in any medical-biological research. The complexity of biorhythm study involves their mutual influence, existence of synchronization and resonance phenomena, on the one hand, and desynchronization phenomena, on the other hand. Each case requires individual approach and sometimes non-standard programme creation (absent in statistics packages) for analysis of particular time-series.

The book gives a detailed account of tasks arising out of time-series analysis and methods of their solution. It describes conventional procedures and presents own proprietary methodologies in the field of analytical chronobiology.

Mathematical approaches are communicated in an accessible form, rich illustrative material, abundance of model examples and real data demonstrating advantages and disadvantages of each specific processing method, make the monograph the right hand in solution of variety of issues arising out of chronobiological researches.

The book is well suited to general biologists, physiologists and doctors engaged in research scientific work.

От авторов	13
Предисловие	17
ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ В ХРОНОБИОЛОГИЮ	24
1.1. Общие предпосылки	24
1.1.1. Сигналы – источники информации	29
1.1.2. О точности наших знаний	31
1.2. Временная структура организма	34
1.3. Непосредственный материал изучения - временные ряды	43
ГЛАВА 2. КОНКРЕТНЫЕ ПУТИ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	50
2.1. Материал, использованный в книге для иллюстрации анализов	50
2.2. Выявление и устранение выбросов	52
ГЛАВА 3. ВЫЯВЛЕНИЕ И УСТРАНЕНИЕ ТРЕНДОВ ...	61
3.1. Общие принципы выявления трендов	61
3.2.1. Выявление тренда скользящими процедурами (фильтрация колебаний)	64
3.2.2. Устранение шума из временного ряда	80
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕГУЛЯРНЫХ КОЛЕБАНИЙ ПРОЦЕССА	84
4.1. Синусоидальные колебания	89
4.1.1. Динамика спектров	116

4.1.2. Модуляция колебаний	122
4.1.3. Построение глобального спектра по результатам вычисления скользящего	138
4.2.1. Особые случаи анализа спектров	141
4.2.2. Анализ рядов, в которых представлено только время возникновения событий	141
4.2.3. Анализ рядов, в которых представлены только интервалы между событиями	144
4.3. Диапазоны колебаний	150
4.4. Несинусоидальные колебания	153
4.4.1. Построение периодограммы для выявления спектра несинусоидальных колебаний	156
4.4.2. Сравнение периодограмм, построенных разными Методами	162
4.4.3. Аппроксимация формы несинусоидального сигнала	163
4.5. Описание формы сигнала	164
4.6. Прикладное значение анализа формы сигнала (на примере суточного профиля артериального давления)	181
 ГЛАВА 5. ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ	188
ЛИТЕРАТУРА	210

ОТ АВТОРОВ

Современные исследования биологических и медицинских явлений не могут проводиться без изучения их развития во времени. Изучение динамики процессов в живых системах является задачей хронобиологии и требует использования хронобиологических понятий. Однако, нередко эти понятия используются формально, только на описательном феноменальном уровне, без количественных оценок. В таких случаях многие возможности извлечения научной информации из наблюдений остаются невостребованными.

Одна из ранних формулировок, сохраняющая свое значение и сейчас, определяет хронобиологию как отрасль науки, объективно исследующую на количественной основе механизмы биологической временной структуры, включая ритмические проявления жизни [59]. Деятельность организма определяется не только структурой его пространственного строения, но и структурой его функциональной организации.

Хронобиология сегодня включает в себя разнообразные проблемы. Среди них отметим вопросы генетики и исследование физиологических механизмов колебательных процессов (КП), синхронизации их друг с другом и с внешними факторами среды,

изменения КП в различных экологических условиях, включая сменные режимы труда и отдыха, изменения КП при заболеваниях (хронопатология), изучение действия лечебных средств и лекарственных веществ при применении их на разных фазах биологических циклов (хронотерапия и хронофармакология). Всех их объединяет единый подход – анализ и оценка явлений с учетом времени, когда данные явления совершаются.

Для такого подхода нужно, прежде всего, адекватное описание явлений, а это требует не только образно-эмоционального воспроизведения материала, но, непременно, измерений изучаемых объектов и их количественных оценок. Полученные количественные оценки, в свою очередь, непременно должны завершаться содержательной (с точки зрения биолога-медика) трактовкой. В 1960 году в Колд Спринг Харбор на симпозиуме, положившем основание хронобиологии как науки [65], Зольбергер подчеркнул: «Было бы важно, чтобы все статистические методы, рекомендуемые биологам, имели ясный биологический смысл. Тогда биологи могли бы полностью доверять им. Несомненно, такие методы можно было бы разработать». [4]

Ученые имеют дело не только с изменениями живых объектов во времени, но и с их пространственными

взаимоотношениями. Для описания пространственных отношений в самом общем виде используются законы геометрии. В свою очередь, использованию общих геометрических законов для пользы практических технических наук служит отрасль знания, именуемая аналитической геометрией. Её содержание раскрывается следующим образом. «Предмет ... заключается в исследовании геометрических форм с помощью алгебраического анализа. Так например, в геометрии с помощью чисел приходится определять размеры тел. ... В аналитической же геометрии с помощью чисел характеризуется самая существенная их особенность – их положение.» [32]. Аналитическая геометрия излагает приемы и способы такого изучения.

По аналогии можно сказать, что при исследовании временной структуры (хронома) явлений необходимо стремиться к анализу всех проявлений динамики жизни – в единстве их взаимодействия. Это подразумевает анализ колебательных процессов, в них происходящих. Это, в свою очередь, требует математических оценок и математического описания изменений поведения наблюдаемых объектов во времени. Поэтому такой подход может быть определен как аналитическая хронобиология.

Задача аналитической хронобиологии – показать, какими методами целесообразно исследовать полученные в

наблюдениях измерения, и при этом получить максимум информации при минимальных затратах экспериментального и наблюдательного материала: последний значительно более трудоемок, чем последующие расчеты. Предвидеть же, какими должны быть такие расчеты, надо уже на этапе планирования эксперимента: потом упущенное не наверстать. Уже приходилось писать, что «Взаимодействие хронобиологов и математиков должно быть постоянным. К сожалению, пока еще нередки случаи, когда медик обращается к математику с просьбой обработать уже собранный материал, с его (медика) точки зрения, полностью подготовленный для анализа. Результаты обычно плачевны: корректные математические методы оказываются неприменимыми». [14, 15].

В предлагаемой работе будут изложены основные способы хронобиологического анализа, приведены основные алгоритмы расчетов и показаны некоторые результаты их применения на конкретных примерах, в обработке которых авторы принимали участие.

Задача книги – раскрыть для возможно большего круга читателей дополнительные возможности содержательного научного анализа динамики явлений, при этом привлекая к биологическому (медицинскому) материалу минимальный математический аппарат.

ПРЕДИСЛОВИЕ

В представленной вниманию читателей монографии обобщен многолетний опыт Георгия Сильвестровича Катинаса в области аналитической хронобиологии. Для специалистов, хоть раз столкнувшихся с проблемой анализа временных рядов, будет несомненна актуальность и практическая направленность данной монографии.

По словам английского поэта 17 века Дж. Драйден: «Во всем царит гармонии закон, и в мире все суть ритм, аккорд и тон». Действительно, ритмичность природных процессов не вызывает сомнений, наблюдательный человек отметит цикличность явлений невооруженным глазом. Однако, когда речь заходит дальше описательных трактовок и наблюдений, исследователь сталкивается с целым рядом трудностей, поскольку дальнейшая работа требует не только медико-биологической трактовки, но и знаний математики, статистики, программирования.

Практическая ценность монографии заключается в том, что на основании многолетнего опыта в анализе временных процессов, авторы дают конкретные научно обоснованные рекомендации, как осуществлять анализ временных рядов в хронобиологии и хрономедицине.

Отраженные в монографии материалы представляют собой особый интерес, так как они анализируются на основании собственного опыта, при этом постоянно приводятся сравнения с общераспространенными методиками.

Следует подчеркнуть, что данное руководство является уникальным в своей области, как в России, так и за рубежом. На сегодняшний момент существует множество печатных работ по хронобиологии на самые различные тематики, но раздел вычислительных методов анализа биологических ритмов остается нераскрытым и одновременно крайне востребованным.

Данная монография будет интересна не только ученым хронобиологам, но и врачам терапевтических специальностей, которые смогут по новому взглянуть на физиологические явления и, возможно, заинтересуются внедрением хрономедицинского подхода в их ежедневную клиническую работу.

Заведующей кафедрой нормальной физиологии
медицинского института РУДН, доктор биологических наук,
профессор В.И.Торшин

The monograph presented to the readers' attention summarises long experience of Katinas Georgy Silvestorovich in the field of analytical chronobiology. Specialists once met with the problem of time-series analysis will not doubt the timeliness and practical orientation of the present monograph.

According to the English poet of the 17 century, John Dryden, "From harmony this universal frame began, the world is rhythm, chord and tone". In fact, rhythmicity of natural processes is undoubted, a nice observer can note the phenomena cyclicity with the naked eye. However, when the conversation drifts further beyond descriptive representations and observations, the researcher encounters a wide range of difficulties whereas the future work requires not only medical and biological representation, but also mathematical, statistics and programming knowledge.

The practical value of the monograph lies in the fact that on the basis of long experience in time process analysis the authors give specific scientifically proven recommendations in regard to time-series analysis methods in chronobiology and chronomedicine.

The materials reflected in the monograph are of particular interest since they are analyzed on the basis of own experience, herewith they are always compared to common practices.

It should be highlighted that the present guidance is unique in the field both in Russia and abroad. At the present time there exist a

variety of printing works on chronobiology on various topics, but computational methods for chronobiological process analysis remains uncovered and at the same time highly demanded.

The present monograph appeals not only to chronobiologist but also to general practitioners who will be able to see physiological phenomena in a new light and probably become interested in implementation of chronomedical approach in their daily clinical services.

The Chairperson of Normal Physiology Department of Medical Institute of PFUR, Dr. of biological sciences, professor V.I.Torshin.

Данная монография посвящена вычислительным методам обработки хронобиологических наблюдений. С момента выхода руководства по вычислительным методам анализа в хронобиологии и хрономедицине (В.П. Карп, Г.С. Катинас) прошло почти двадцать лет, и несмотря на столь долгий срок, больше не было издано ни одного руководства по аналитической хронобиологии! К сожалению, до сих пор математические методы в хронобиологических исследованиях используются недостаточно эффективно.

Актуальность данного руководства заключается в том, что оно доступным языком, шаг за шагом знакомит читателя с математическими методами, направленными на выявление и анализ динамики процессов во временных рядах.

В монографии описаны общепринятые методики выявления скрытых периодичностей, вычисления их параметров и построения формы сигнала. Особый интерес представляющая работа вызывает в связи с предложенными авторскими методиками обработки.

Наглядно представлены модельные примеры, которые демонстрируют читателю возможности и недостатки используемых методик, даются четкие рекомендации, каким математическим способом необходимо и возможно пользоваться в конкретной ситуации.

Нельзя не отметить богатство и неординарность иллюстраций, которые позволяют визуализировать сложные методики обработки и сделать их понятными.

Книга рассчитана на широкий круг читателей: биологи, физиологи, врачи и специалисты работающие в области математической и статистической обработки временных рядов.

Заведующей кафедрой общей патологии и патологической физиологии имени В.А.Фролова медицинского института РУДН доктор медицинских наук, доцент М.Л.Благодеров.

The present monograph is dedicated to computational methods for chronobiological process analysis. It has been almost twenty years since publication of the guidance on computational methods for chronobiological process analysis in chronobiology and chronomedicine (V.P. Karp, G.S. Katinas), but despite such a long period no more guidance on analytical chronobiology was published! Unfortunately, mathematical methods in chronobiological researches is inadequately used.

The timeliness of the present research is that it introduces the reader to mathematical methods directed to reveal and analyze the process dynamics in time-series.

The monograph describes common methods to reveal the latent periodicities, calculate their characteristics and construct signal form. The work is of a particular interest in connection with the proposed proprietary processing technology.

It visualizes model samples which demonstrate advantages and disadvantages of applied methods to the reader, gives distinct recommendations in regard to the suitable and possible mathematical method applied in a particular situation.

It should be mentioned that abundance and uniqueness of illustrations enable to visualize complex processing methods and make them more plain.

The book is well suited to general readers: biologists, physiologists, doctors and experts engaged in mathematics and statistical processing of time-series.

The Chairperson of General Pathology and Pathologic Physiology Department named after V.A. Frolov of the Medical Institution of PFUR Dr. of medical sciences, associate professor M.L. Blagonravov

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ В ХРОНОБИОЛОГИЮ

1.1. Общие предпосылки

Хронобиология как самостоятельная ветвь науки существует уже (всего!) около 50 лет. Хотя работы, относящиеся к этой области знания, появлялись намного раньше, но только после представительного симпозиума в 1960 г в Колд Спринг Харбор (США) она заявила о своей «взрослости», и началось стремительное распространение ее идей по всему миру. Труды симпозиума были опубликованы в 1961 г. Через 3 года они были изданы на русском языке под редакцией С.Э.Шноля [4]. Хронобиология предстала как междисциплинарная наука, ее аспекты оказались приложимыми к любой отрасли знания. Если первоначально речь шла о ритмах, повторяющихся с той или иной частотой состояний объектов, то теперь стало ясно, что нельзя обойтись без изучения и других проявлений изменений во времени, в частности, трендов и неритмических колебаний.

Определений содержания хронобиологии давались неоднократно и в разных формулировках. Хронобиологический

подход должен рассматриваться как универсальный, применимый ко всем уровням организации живого, все ритмические проявления в организме взаимно связаны, образуя общую структуру, что было кратко сформулировано следующим образом: хронобиология – это «наука, объективно количественно оценивающая и исследующая механизмы временной структуры, включая ритмические проявления жизни» [59]. Позже, когда было подтверждено, что основной биологический ритм (с 24-часовым периодом) имеет генетическую основу, временную структуру организма стали именовать хрономом [55, 77, 80].

Всё это значит, что процессы изучаются во времени, что мы живем во времени. Как это можно понимать и трактовать? Это требует пояснений, так как понятие «время» не только трактуют, но и понимают по-разному (см., например, статью в Википедии [35]). Сравнительно недавно, самая крайняя, пожалуй, точка зрения была сформулирована М.А.Бланком (2010) [6]: «Понятие время является умозрительным и именно поэтому не может быть точно определено» (с. 7).

Мы же рассматриваем время как объективно существующую реальность, и наше видение проблемы заключается в следующем.

Объекты природы с течением времени не остаются неизменными. Каждое состояние объекта в данный момент

может быть обозначено как событие. Промежутки между состояниями (событиями) имеют длительность, измеряемую отрезками времени. Если объективны сами изменения, то объективно и время, в течение которого они совершились. Другое дело, что для одинаковых изменений у разных объектов могут потребоваться разные отрезки времени, иначе говоря, они могут развиваться с разной скоростью. Поэтому, даже если объекты исходно были одинаковыми и далее изменяются однонаправленно, проходя сходные стадии развития, вследствие изменчивости скорости они через какое-то время перестают быть одинаковыми, а достигают сходных состояний через разные промежутки времени (в разные сроки).

Так, у каждого человека срок от момента рождения до момента полного окостенения скелета занимает ОКОЛО (но только около) 20 лет. У одних это событие наступает в 18 лет, у других – к 22 годам. Степень окостенения позволяет говорить о скелетном возрасте человека, в отличие от возраста календарного. Но если от рождения до момента окостенения у одного прошло 18 лет, а у другого 22 года, это означает лишь то, что скорость протекания процессов у них была разной, но не дает никаких оснований говорить, что в их организмах само время как таковое было разным.

Поэтому, как бы ни пытались некоторые биологи убедить слушателей и читателей, что именно время как таковое в живой материи изменяется по сравнению со временем в материи неживой, такие попытки, несмотря на многолетнее обсуждение вопроса, вряд ли логически и научно состоятельны. Живые существа не способны менять время как таковое, лишь масштаб измерения промежутков реального времени может быть разным. Между тем, нередко можно встретить точку зрения, что само время в живых системах («биологическое время») протекает иначе, чем в неживых [40].

Принять срок от одного до другого события за единицу измерения (выбрать масштаб), это, действительно, решение произвольное, нередко очень субъективное, но течение времени от такого решения не изменится.

Выбор масштаба для оценки длительности промежутков между явлениями с развитием науки все больше и больше объективизировался. Измерение отрезков времени за века ушло далеко: от подсчета капель воды, падающих из резервуара через узкое отверстие в его дне, до подсчета количества атомов радиоактивного распада в атомных эталонах часов. Менялась точность измерений, менялся масштаб измерений, но все это никоим образом не изменило течения самого времени как объективного физического свойства материального мира.

Мир существует, по крайней мере, в четырех ортогональных измерениях – трехмерном пространстве и в четвертом - времени. Реальность существования времени подтверждается всей практикой жизни. В законы, описывающие структуру мира, время включается как один из определяющих факторов. Правильность же описанных закономерностей (правильность модели мира) проверяется тем, насколько модель соответствует практике (отражает действительность) и позволяет строить прогнозы развития на ее основе. Если исключить время из модели, и отражение, и прогноз перестают быть возможными.

Физики утверждают, что пространство и время могут изменяться, но для этого нужны столь сильные гравитационные поля, которые возникают при скоростях, близких к предельной световой (299 792 458 м/с) и описываются в терминах теории относительности. В условиях же существования живой природы на Земле эти изменения настолько ничтожно малы, что их при описании природных закономерностей и не учитывают.

1.1.1. Сигналы - источники информации

Информацию об объектах природы и об их состояниях мы получаем благодаря сигналам. Сигналы исходят от объектов и воспринимаются нашими органами чувств. Это восприятие может быть непосредственным или же опосредованным приборами.

Сигналами могут быть любые физические процессы, параметры которых изменяются в соответствии с состоянием этих объектов [36]. Сигнал часто описывают как функцию времени, параметры которой и несут нужную информацию. Способ записи этой функции, а также способ записи мешающих шумов называют математической моделью сигнала. Любой сигнал отражает изменения во времени пространственных координат процесса. События, формирующие сигнал, описываются, таким образом, в пространстве 4 измерений. Измерения эти, однако, не во всем тождественны, время по сравнению с длиной, шириной и высотой обладает особыми свойствами.

Пространственные координаты и для начала сигнала, и для его конца возможно воспринять (осознать, увидеть) и зарегистрировать. Представим себе, что в качестве сигнала рассматривается траектория (путь) объекта от точки А до точки

В за время от t_1 до t_2 . Мы можем отступить от траектории на некоторое расстояние, увидеть сразу и точку А, и точку В и описать их положение.

С временными координатами дело обстоит иначе. Мы не можем «отступить» от события так, чтобы осязать одновременно и время начала, и время окончания пути следования. Мы можем почувствовать и зарегистрировать только то время, в момент которого живем сейчас. Если путь уже пройден, то времени его окончания увидеть тоже уже нельзя, если путь не пройден, то и времени прибытия к его окончанию невозможно увидеть (можно только предвидеть). Если время начала траектории не зарегистрировано именно в тот момент, когда это событие произошло, воспроизвести его будет уже нельзя. Также и время прибытия восстановить будет уже нельзя, если оно не было зарегистрировано именно в тот момент, когда произошло.

Иначе говоря, если пространственные координаты могут быть зарегистрированы и после завершения процесса, то временные - только в момент его совершения. Информация во времени, не зарегистрированная вовремя, пропадает.

1.1.2. О точности наших знаний

Неотъемлемое и неперенное свойство природы (материального объективно существующего мира) - его изменчивость (вариабельность). «Всё течет», и это высказывание Гераклита до сих пор лежит в основе всей науки. Изменяются и объекты природы, и их взаимоотношения между собой. При изучении связей между явлениями мы стремимся к возможно большей точности и всё равно никогда не достигаем её предела. Любая количественная оценка любого явления делается приблизительно, так что указывается, по сути дела, лишь ожидаемая величина явления и отмечаются границы, в которых эта величина может варьировать с заданной вероятностью.

Мы никогда не можем изучить (измерить) абсолютно все существующие в природе объекты, их генеральную совокупность, а ограничиваемся более или менее представительными выборками из нее. Но даже то, что нам удалось измерить с заданной точностью (или, что то же – с заданной погрешностью) относится только к моменту измерения. Объекты же природы постоянными во времени не остаются, так что через какой-то отрезок времени сделанные суждения перестанут быть полностью справедливыми.

Неточность в наши заключения о природе вносит и то обстоятельство, что разные предметы (объекты изучения) находятся от нас на разных расстояниях. Основной источник нашей информации об окружающем мире – свет и другие электромагнитные волны. Распространение же света имеет конечную скорость. Поэтому когда информация преодолевает расстояние от источника своего возникновения до воспринимающего ее органа (например, глаза), мы узнаем, каким БЫЛ ее источник в момент ее излучения, а не о том, каким он уже УСПЕЛ СТАТЬ к моменту получения информации. Чем дальше от нас находится источник, тем позже нас информация достигает. Поскольку разные объекты находятся от нас на разном расстоянии, в каждый данный момент времени мы получаем информацию не о том, каков окружающий нас мир СЕЙЧАС, а о том, каким он БЫЛ в разных местах некоторое время тому назад, причем о каждом из объектов мира -- какими они были В РАЗНОЕ ВРЕМЯ ТОМУ НАЗАД.

Все это, в свою очередь, означает, что как бы мы ни приближались к полноте знания закономерностей природы, мы не можем точно узнать, каков мир в ДАННЫЙ момент, а судим об этом приблизительно, то есть опять же с некоторой вероятностью. При современном состоянии науки с этим уже приходится считаться на практике: чтобы управлять с Земли

аппаратами на Луне или на Марсе, надо учитывать, что мы получаем информацию от них с запозданием, а ответный сигнал вернется к ним с запозданием по отношению к моменту его отправки. «Моментальная помощь» тут невозможна, а время «скорой помощи» не может быть меньше, чем срок преодоления двойного расстояния от объекта до Земли.

Хотя пространственные и временные взаимоотношения объектов варьируют, но эта изменчивость не беспредельна, иначе не было бы упорядоченности структур мира. Изменчивость описывается законами распределения. Самые жесткие упорядоченные системы пространственного распределения -- кристаллические решетки. Но, даже сохраняя структуру решетки, кристаллы варьируют по внешним размерам.

Наименее упорядоченные системы -- молекулярные газы, частицам которых свойственно хаотическое броуновское движение. От такого хаоса следует отличать детерминированный хаос, сложность структуры которого описывается, в частности, в рамках теории фракталов. Мерами упорядоченности служат информационное понятие энтропии, фрактальная размерность и другие. Они несут в себе чисто информационную нагрузку, но не имеют энергетической подоплеки (поэтому не отражены далее и в Рис.1).

1.2. Временная структура организма

Уже упоминалось, и подчеркнем еще раз, что предметом изучения хронобиологии служат изменения организма в их развитии. При этом имеется в виду, что организм -- сложная открытая система взаимодействующих изменяющихся во времени колебательных процессов [42].

Совокупность их и называют временной структурой или хрономом (термин предложен Ф. Халбергом [60, 74]). При этом все колебательные процессы разграничены не беспорядочно, но сконцентрированы по диапазонам (см. подробнее в разделе о спектрах). В разных диапазонах они качественно подобны друг другу, т.е. образуют фрактальную структуру.

Наиболее медленные изменения - тренды. Так называют постепенное возрастание или убывание процесса, в результате чего он не возвращается к исходной величине в течение всего времени наблюдения. Отсутствие изменений - нулевой тренд. Положительный или отрицательный тренд -- изменения, при которых величина значений постепенно возрастает или убывает. Если изменения сохраняют свой знак на протяжении всей серии, тренд называют монотонным. Если процесс, отклонившись от начального уровня, возвращается к нему же, - это цикл.

Иначе говоря, цикл это завершённое колебание, отклонение от исходной величины (или исходного состояния) с возвратом к ней через некоторое время. Это время называют длительностью цикла. Соответственно в цикле можно различать его восходящую и нисходящую ветви. В принципе, за начало цикла может быть принят любой момент его развития, но чаще всего берётся либо его низшая точка (напр. при описании циклов солнечной активности), либо момент пересечения среднего уровня одной из ветвей; при описании цикла это следует оговаривать. Повторяющиеся циклы создают ритм. Колебания называют ритмическими, если они повторяются не менее 3 - 5 раз, и их параметры при этом сохраняются [5].

Кроме таких регулярных колебаний процессы несут в себе отклонения, которые относят к шуму [12]. С развитием синергетики понятие шума потребовало уточнения: в шуме (в упомянутом широком смысле) различают детерминированную часть и случайную. Первая, по сути дела, представляет собой совокупность высокочастотных компонентов, лежащих за пределами спектрального анализа, но выявляемую методами синергетики. Вторая (случайная) - это собственно шум. Значительная его часть собственно шума может быть представлена нерегулярными колебаниями. Обычно (но не обязательно) это колебания высокой частоты. Если мощность

каждого из них одинакова, шум называют белым. Если среди шумовых колебаний мощность низкочастотных больше, его называют розовым. В образовании шума участвуют и отдельные отклонения, которые возникают из-за ошибок наблюдения или при их регистрации. Со статистических позиций, их называют выбросами. Так, при автоматическом мониторинговании артериального давления (АД) ошибочные данные могут регистрироваться при случайных напряжениях руки пациента в момент нагнетания воздуха в манжету, а при записи электрокардиограммы - вследствие случайных нарушений проводимости сигнала от тела к датчикам прибора. Каждый из указанных компонентов вносит свой энергетический вклад в общий процесс. Графически это может быть представлено секторами диска, где площадь каждого сектора соответствует относительной доле каждого из компонентов, а вся площадь диска - общей дисперсии хронома (рис. 1).

Колебания распределены в природе не случайным образом, а сосредоточены как бы в более медленные и более быстрые группы – диапазоны [41]. В каждой их них они подобны друг другу, но отличаются частотами. Таким образом, их совокупность организована как фрактальная структура. Это обстоятельство позволяет дополнить определение

хронобиологии, обозначив ее как отрасль науки о колебательных процессах в живых фрактальных открытых системах.

В ранее предложенной модели скрещенных колец Ф. Халберга [24] (см. рис.1), кроме кругов, площадь которых может отражать энергетический вклад компонентов, показан круг «сложность», который как бы отнимает мощность от других. Содержание этого термина Ф. Халбергом там не было раскрыто, а объяснения ему в других источниках найти не удалось. Между тем, стремление показать на одной схеме всё, что возможно о ней сказать, без каких-либо словесных пояснений, создает возможность для многих произвольных и не обоснованных толкований. При этом попытка тут же на схеме проиллюстрировать ее детали примерами поневоле сужает области применения понятий: у читателя может создаваться впечатление, что только ими содержание и исчерпывается. Не все элементы предложенной схемы (см. рис.1) «равноправны»: если большинство из них несет в себе энергетический смысл, то понятие «боковые связи» отражает не их, а физиологические взаимоотношения. Предлагаемая модель (см. рис.2) предполагает равноправие всех компонентов. Она удобна также тем, что ее можно использовать для иллюстрации любых результатов анализа, изменяя площадь секторов в соответствии с мощностью.

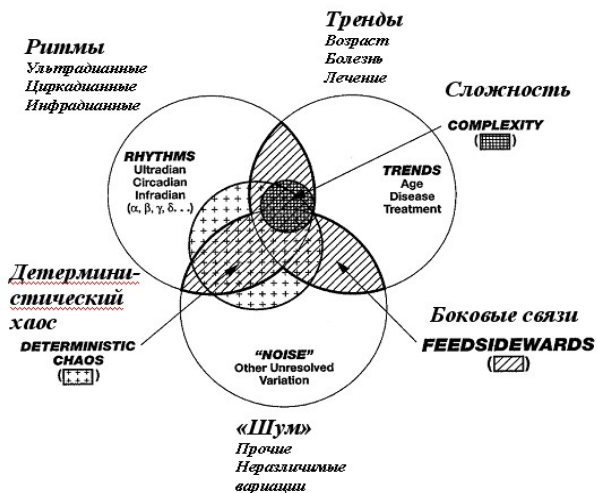


Рис.1. Модель скрещенных колец Ф. Халберга. Пояснения - в тексте. Надписи переведены на русский язык и даны одновременно с оригинальными, так как прямой перевод последних может оказаться не всегда ясным.

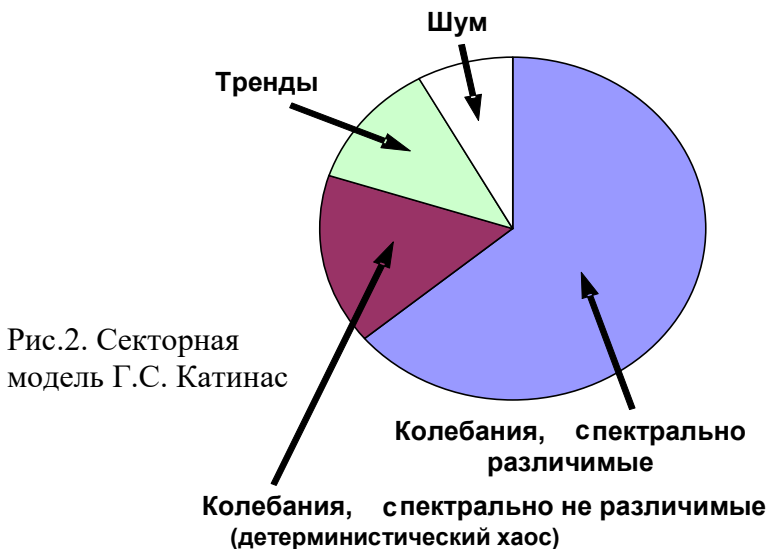


Рис.2. Секторная модель Г.С. Катинас

Все колебания процесса совершаются относительно его среднего уровня. В общем случае, уровень – это понятие для обозначения любой горизонтальной плоскости или линии по отношению к некоей точке отсчета. Термин же «средний уровень» целесообразно использовать как обозначение величины, вокруг которой или по отношению к которой совершаются колебания (сравн. «уровень моря»). В зависимости от подхода, за средний уровень могут приниматься средние (арифметическое, геометрическое или гармоническое) или медиана; для косинусоидальной аппроксимации было предложено понятие «мезор».

Использование термина «средняя величина» вместо термина «средний уровень» отражает, скорее не сущность дела, а метод расчета, термин же «уровень» может быть применен независимо от специфики вычислений. Понятие «средняя величина» также часто используется для обозначения параметра нормального распределения, но ординаты периодических сигналов по такому закону не распределяются; поэтому лучше такого определения избегать.

В организме одновременно функционирует несколько осцилляторов. На общем выходе системы часто регистрируется суперпозиция (сложение) их колебаний. Если частоты колебаний близки, возникают веретенообразные биения. Осцилляторы

взаимодействуют, и, вследствие взаимного влияния друг на друга их параметры могут изменяться: происходит модуляция колебаний. По форме сигнала простую суперпозицию отличить от модуляции бывает не всегда легко. Далее на этом мы остановимся подробнее.

Взаимоотношения колебательных процессов в организме можно пояснить обыденным примером: рассмотрим звуки на улице. Их общая интенсивность определяется суммой звуков, издаваемых всеми участниками движения и исходным общим фоном от окружающих строений. Каждый участник движения добавляет к исходному фону свой вклад: мощные машины наиболее значительный, шаги прохожих - наименьший.

Средняя общая интенсивность звуков принимается за уровень. Ночью этот уровень низкий, к утру нарастает, днем он наибольший; имеет место восходящий тренд. К вечеру звуки затихают и к ночи снижаются до исходного уровня; в этот отрезок суток имеет место нисходящий тренд. Оба тренда вместе образуют цикл. Таким образом, тренд в принципе можно рассматривать как проявление цикла, длительность которого превышает срок наблюдений. Поскольку суточные циклы повторяются многократно, можно говорить о суточном ритме уличных звуков.

Взаимоотношения трендов и цикла (ритма) можно проиллюстрировать следующим биологическим примером.

На рис.3 представлена средненедельная концентрация 17-кетостероидов в моче у клинически здорового мужчины, эндокринолога по специальности. По оси абсцисс – время (годы наблюдения); по оси ординат – средненедельная концентрация гормона (общее среднее за 15 лет принято за 100). Он начал наблюдения, когда ему было 43 года, и закончил их через 15 лет [64]. Если бы анализы проводились только в 1948–1950 или только в 1955–1958 гг., можно было бы предположить, что с возрастом показатель увеличивается; наблюдения, сделанные в 1951–1953 или в 1959–1963 гг. могли бы навести на мысль, что он уменьшается; наблюдения за 1954–1955 гг. изменений бы не выявили. Анализ же полной серии наблюдений с аппроксимацией ее косинусоидой выявил статистически значимое колебание с длительностью, близкой к продолжительности солнечного цикла [54].

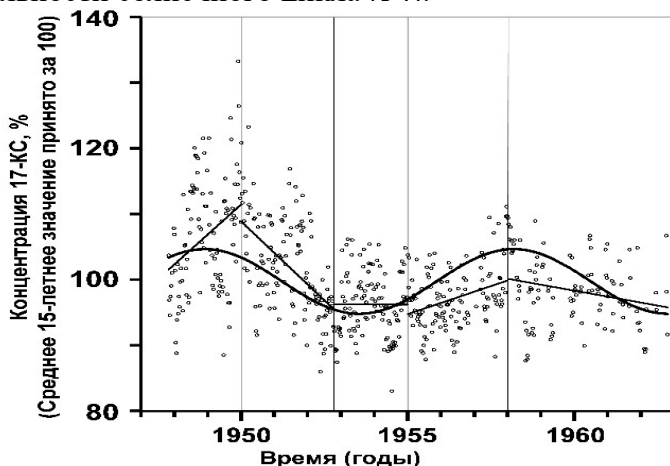


Рис.3.

Рис.3. Содержание 17-кетостероидов в моче у одного и того же человека на протяжении 15 лет: тренды, выявляемые в сериях длительностью 2–3 года, представляют собой огрубленные части более продолжительного цикла длительностью около 10 лет.

На рис.3 видно, что изучаемый процесс на протяжении всех лет не оставался одинаковым. Прежде всего, изменялся его уровень. Если присмотреться внимательно, то видны и изменения размаха ряда, то есть менялась и его изменчивость. Иначе говоря, в течение срока наблюдений параметры ряда менялись. Временные ряды, у которых параметры изменяются с течением времени, называют нестационарными. При постоянстве параметров ряд расценивается как стационарный.

Любой сигнал воспринимается исследователем как информация. Так, каждый из звуков, если они исходят от разных источников, несет в себе свою смысловую нагрузку. Эта оценка субъективна. Сигнал, который нас интересует, мы называем полезным сигналом, а прочие - помехами. Так, каждая речь оратора имеет содержательный смысл, но если говорят сразу двое, уловить его не удастся: речи этих ораторов являются друг для друга помехами. Чтобы сделать на этом фоне понятным выступление одного из них, ему надо повысить голос. Между тем, одновременное звучание музыкальных инструментов в оркестре может создавать впечатление прекрасного.

Помехи, в свою очередь, могут быть упорядоченными сигналами, каждый из которых потенциально имеет свой смысл, либо беспорядочными - шумом.

Это положение я иллюстрирую, если читаю лекцию, таким примером, Я приглашаю одного из слушателей подойти к моему микрофону и сделать для студентов важное для них объявление, но свою речь при этом не прерываю. Слушатели не понимают ни меня, ни его. Мы мешаем друг другу, речь одного – помеха для другого. Между тем обе они несут смысловую нагрузку. Затем я некоторое время продолжаю лекцию, беру лист бумаги и начинаю его мять рядом с микрофоном. Речь становится неразборчивой, потому что звук от сминаемой бумаги ее перекрывает. Смысла он, однако, не имеет. Помеха, не несущая смысловой нагрузки, расценивается как шум.

1.3. Непосредственный материал изучения - временные ряды

Результаты любых наблюдений и измерений в конечном итоге предстают как временные ряды, то есть как последовательность измерений, каждое из которых сделано в определенное время [26]. Если интервалы между измерениями одинаковы (равноотстоящие, эквидистантные), ряд называют регулярным, ряд с неравноотстоящими (неэквидистантными) наблюдениями называют нерегулярным. Иногда временной ряд называют серией наблюдений [27].

В зависимости от организации наблюдений различают продольные, поперечные и гибридные временные серии.

При продольной схеме ряд формируется из наблюдений за одним индивидуумом. Исследуемый показатель измеряется у него последовательно во времени один раз на временную точку. Примерами могут послужить записи температуры тела или АД, или длительности RR-интервалов у одного человека, или же чисел Вольфа, характеризующих солнечную активность, или же температуры воздуха на одной метеостанции. Такие сведения создают детальное представление именно о том (и только о том) индивидуальном объекте, который был обследован — о данном пациенте или о Солнце, или о динамике температуры в данной

точке местности. Судить по эти измерениям о характеристиках группы людей или о группе звезд типа Солнца, или о температуре воздуха, характерной для района в целом, невозможно.

При поперечной схеме ряд формируется из наблюдений за группой индивидуумов. Исследуемый показатель измеряется последовательно во времени один раз на временную точку, причем каждый раз у разного члена группы. Примером этого могут служить записи АД у разных людей, причем у первого измерение проводится в 9:00, у второго в 10:30, у третьего в 12:00, у следующего в 13:30 и так далее. Часто подобная схема применяется и в острых опытах в лабораторных условиях, когда после проведения анализа у одного животного повтор может быть сделан только у другого. В таких исследованиях в качестве объекта выступает группа, а не индивидуум, создается представление о динамике исследуемого показателя именно в группе в целом, а не у отдельных ее участников. При анализе данных таких исследований должны существовать априорные предпосылки о том, что группа однородна (генетически, по возрасту или по каким либо иным признакам). В хронобиологическом отношении члены группы должны быть синхронизированы по отношению к ритмам внешней среды; в условиях заведомого десинхроноза, например, после

трансмеридианального перелета, проводить такие исследования неправомерно.

Гибридные исследования сочетают преимущества продольных и поперечных. При их проведении каждый индивидуум обследуется многократно, членов же группы должно быть столько, чтобы обеспечить статистическую надежность суждений о группе в целом.

В типичном случае временной ряд — это двумерный массив данных (таблица 1). При его формировании полезно придерживаться нескольких общих правил.

Идентификационные сведения и комментарии могут занимать самостоятельные столбцы (см. столбец 1 в табл. 1) или отделяться от основных данных символом # (см. начало и конец табл. 1).

Отдельные столбцы (см. столбцы 1 и 2 в табл. 1) содержат информацию о времени наблюдений (t). Каждому времени регистрации соответствует отдельная строка. Если столбцов времени несколько, оно в них обычно указывается одинаковым, но в разных форматах.

Остальные столбцы содержат результаты наблюдений (переменные $y_1 \dots y_n$). Формат записи результатов наблюдений — действительные числа (возможны как положительные, так и отрицательные значения); если десятичные знаки отсутствуют,

то по умолчанию это означает, что они равны нулям, то есть числа все равно считываются как действительные.

Если сведения о какой-либо переменной в ячейке отсутствуют, то реальные символы в ней заполняются символами 9 (см. строку 5, столбец 6 в табл. 1), по принципу, принятому в таблицах Национального управления океанических и атмосферных исследований США [7], публикующих геофизические данные.

Таблица 1.

Запись сердечно-сосудистых функций пациента, зарегистрированных монитором.

Идентификация столбцов:

- 1 – Время (дата год – месяц – день – часы - минуты)
- 2 – Время (дата в цифровом формате)
- 3 – Систолическое артериальное давление
- 4 – Диастолическое артериальное давление
- 5 – Частота сердечных сокращений
- 6 – Среднее гемодинамическое давление
- 7 – централизованные значения систолического артериального давления (величины, отнесенные к среднему значению ряда)

Таблица 1.

1	2	3	4	5	6	7
201212280000	41271.000000	097.0	55	60.0	69.00	70.17
201212280030	41271.020833	101.0	75	60.0	83.67	0.01
201212280100	41271.041667	101.0	62	60.0	75.00	-0.10
201212280130	41271.062500	093.0	84	60.0	87.00	0.05
201212280201	41271.084028	083.0	52	9999	62.33	-0.25
201212280300	41271.125000	097.0	91	60.0	93.00	0.12
201212280330	41271.145833	083.0	40	60.0	54.33	-0.35
201212280401	41271.167361	083.0	39	60.0	53.67	-0.35
201212280431	41271.188194	106.0	61	60.0	76.00	-0.09
-----	-----	-----	-----	---	----	----
201301010100	41275.041667	92.0	61	57.0	71.33	0.14

Данные получены при регистрации монитором ТМ2421 (А&D, Япония).

Столбец 6 – данные монотонны, так как у пациента установлен кардиостимулятор.

Для любого анализа из таблицы необходимые столбцы надо считывать. Только они и образуют новый массив данных, подлежащий анализу. Если в столбце(ах) ординат этого массива окажутся пробелы (заполненные символами 9), такие строки в нем удаляют, или же они игнорируются программно.

Иногда массив представлен лишь одним столбцом. В таком случае он содержит сведения и о времени наблюдения, и о величине переменной. При этом возможны два варианта.

В одном из них представлена последовательность времени наблюдения. Такие ряды составляются, когда необходимо проследить, как часто происходят события, каждое из которых не может быть оценено количественно — оно либо есть, либо его нет. Примером могут быть ряды регистрации времени наступления событий, таких как роды или вызовы скорой помощи. В таком случае при анализе ряда середина между временем регистрации одного и последующего событий будет служить абсциссой, а за ординаты следует принять длительность промежутков между этими событиями [28].

В другом случае может быть представлена последовательность длительности наблюдений, но зарегистрировано только время начала всей серии. Примером может служить запись RR-интервалов ЭКГ. В этом случае абсциссы вычисляют, исходя из общей суммы длительности всех интервалов от начала до середины данного момента. За ординату принимают величину самого интервала [2].

ГЛАВА 2. КОНКРЕТНЫЕ ПУТИ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

2.1. Материал, использованный в книге для иллюстрации анализов

Далее будут показаны основные пути анализа временных рядов на основании опыта, накопленного авторами. Приводимые примеры использования данных собраны в разные года ими и их сотрудниками. Основными из них являются результаты 3 - 7-суточного мониторинга АД у здоровых студентов и у больных с кардиологической патологией, многодневного мониторинга АД у нескольких человек разного возраста, экспериментальные данные, полученные в опытах на животных в Российском университете дружбы народов и в Санкт-Петербургском медицинском государственном университете им. акад. И.П. Павлова. В ряде случаев будут использованы гелио- и геофизические материалы, публикуемые Национальным

управлением океанических и атмосферных исследований США [34].

Серии наблюдений, которые использовались в качестве примеров наиболее часто, следующие.

Серия А. Испытуемый ГК (мужчина 72 лет в начале наблюдений) регистрировал АД и ЧСС монитором ТМ2421 (А&D, Япония). Автоматическая запись осуществлялась каждые 30 мин, начиная с 30 апреля 1998 г, с небольшими пропусками, вызванными разными непредвиденными обстоятельствами, когда регистрация не была возможной. Почти за 15 лет (до марта 2013 г) было зарегистрировано свыше 245000 наблюдений.

Серия Б. У 140 студентов и преподавателей разного пола и возраста в 2006 – 2011 гг регистрировали АД и ЧСС монитором ТМ2421 (А&D, Япония). Автоматическая запись осуществлялась каждые 30 мин в течение 7 суток у каждого испытуемого.

Серия В. Данные мониторинга АД и ЧСС у больных, обращающихся за лечением в поликлиники Санкт-Петербурга. Соответствующие файлы кодируются как В-ФИО-год-месяц - дата.

2.2. Выявление и устранение выбросов

Напомним, что в образовании шума участвуют выбросы, то есть отдельные отклонения, вероятность которых (отклонений) превышает предполагаемые критические значения. При анализе данных те отдельные наблюдения (варианты), которые находятся слишком далеко от центра распределения, обычно отбрасывают. Выбросы во временном ряду могут возникать по таким причинам, как случайные неверные показатели приборов, ошибки при ручной записи результатов измерений, ошибки при копировании данных, ошибки при форматировании файлов. Прием очистки наблюдений при анализе выборки в статистике хорошо известен: из совокупности исключают наблюдения $u_{эк}$, значения которых отстоят от среднего арифметического u более, чем на три SD (стандартных отклонения). При этом, однако, не имеется в виду, что совокупность данных не обязательно является их временной последовательностью, то есть это не всегда временной ряд. Если же это временной ряд, то подразумевается, что он стационарен (то есть его параметры на протяжении всего времени наблюдения не меняются).

Однако, при наличии во временном ряду тренда или колебаний исключение выбросов осложняется: если слепо применить указанный прием, они не всегда окажутся

обнаруженными (Рис. 4). Кроме того, вследствие выраженной циркадианной ритмичности наибольшие значения показателей на высоте волны ритма и наиболее низкие на глубине ее спада могут отстоять от среднесуточного значения больше, чем на $3SD$, так что при таком трафаретном подходе они могут оказаться исключенными ошибочно [51].

Обнаружение выбросов и их исключение становятся возможными, если анализировать распределение не самих первичных данных, а их последовательных разностей. Применительно к выбросам по отношению к синусоидальным аппроксимациям этот прием был предложен G. Cornelissen [53]. Такой подход правомерен и по отношению к другим трендам, независимо от их вида [17]. Он реализован в специализированной программе WEEDER [31]. Принцип работы программы иллюстрируется рисунком 4: варианта u_i , соответствующая наблюдению 9 , не будет сочтена за выброс, если применять обычный способ исключения значений, отстоящих от среднего значения более чем на $2.5 - 3$ стандартных отклонения. Вместе с тем, она явно выпадает из общего роя точек.

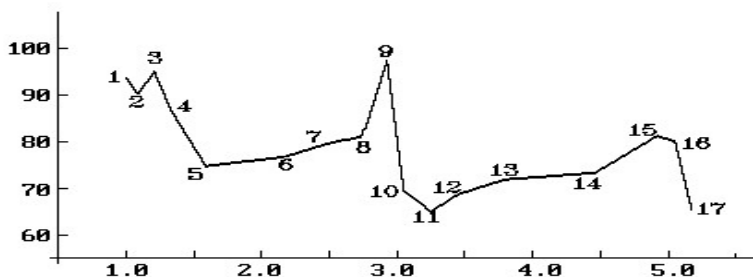


Рис. 4. Выброс во временном ряду с выраженным трендом; изменения толщины эпидермиса в течение 5 суток.

1 – 17 -- номера последовательных наблюдений. По оси абсцисс время наблюдений (сут), по оси ординат -- значение признака (мкм). По материалам Г.Б.Кравцовой (источник [14]).

Для этого, можно применить следующую процедуру. Во временном ряду определяют разности ($\Delta y = y_{k+1} - y_k$) между последовательными значениями ординат ($\Delta y_1 = y_2 - y_1, \Delta y_2 = y_3 - y_2$ и т.д.), вычисляют их SD и отбрасывают те значения $y_{\text{экс}}$, которые уже в этом случае оказались за пределами критической вероятности (2.5 – 3 стандартных отклонения). При таком подходе точка 9 (см. рис. 4) из ряда будет исключена.

Чтобы обнаружить выбросы в начале и конце ряда, их сравнивают с отклонениями от общего среднего, вычисленного для ряда в целом.

Если наблюдаются два рядом стоящих последовательных члена серии, и отклонение каждого, взятого по отдельности,

превышает 3 SD, величина отклонением не считается, (вероятность такого совпадения чрезмерно мала, $P < 10^6$); это, скорее всего плато.

Для выявления и устранения выбросов можно использовать макросы, работающие в приложении Excel пакета Microsoft Office (далее — Excel). Их использование помогает кроме выбросов выявлять и резкие скачки хода процесса (Рис. 5). Для некоторых специальных случаев, например для анализа ряда RR-интервалов полезно иметь специализированные модификации таких макросов.

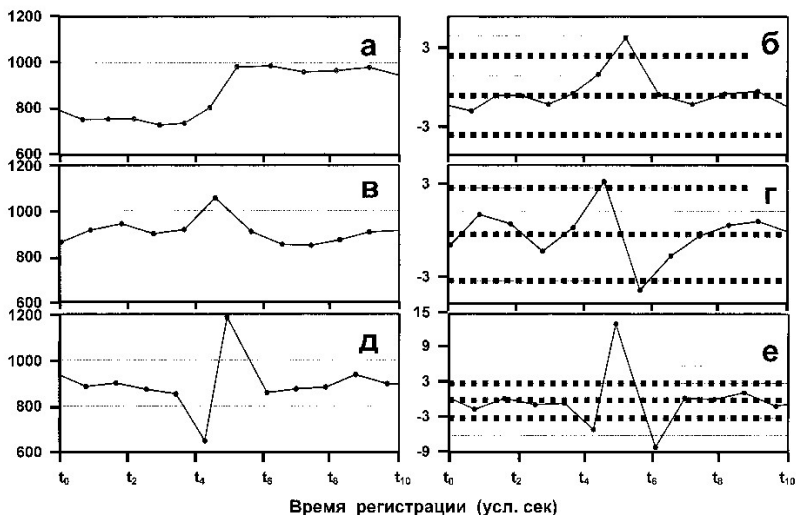


Рис. 5. Выявление выбросов во временных рядах, имеющих трен.

Фрагменты слева — последовательные наблюдения длительности RR-интервалов с различными отклонениями от ровного хода процесса; справа — нормированные разности соседних наблюдений; А, Б — резкое удлинение RR-интервалов проявляется односторонним выходом нормированных разностей за пределы 3 стандартных отклонений (SD), данные таких измерений из последующего анализа не исключаются; В, Г — случайный выброс (погрешность регистрации на 14–15-й секундах записи) проявляется двумя последовательными выходами нормированных разностей за пределы 3 SD, исключение таких измерений зависит от экспертного решения; Д, Е — экстрасистола проявляется тремя последовательными выходами нормированных разностей за пределы 3 SD, исключение таких измерений тоже зависит от экспертного решения. По осям абсцисс — условное время регистрации (с). По осям ординат: А, В, Д — длительность RR-интервалов (мс), Б, Г, Е — нормированные значения разностей RR-интервалов, представленных в левых фрагментах рисунка. Точечные линии в правых фрагментах отграничивают коридоры, в пределах которых колебания процесса не выходят за пределы обычного варьирования. (источник [17]).

Исключать выявленный выброс из ряда на основании только статистического подхода нельзя, для этого нужна еще и содержательная экспертная оценка. Так, резкое укорочение и следующее за ним удлинение RR-интервала может экспертно (физиологически и клинически) трактоваться как проявление экстрасистолы. Формально же это выглядит как два следующих друг за другом выброса, из которых первый — отрицательный, второй же — положительный.

Часто возникают ошибки и при мониторинге артериального давления. Исключение из записи некоторых из них предусмотрено уже в конструкции самих мониторов, однако, не всех. Так, значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) после оцифровки в полученном временном ряду могут оказаться равными, что физиологически неестественно. Для исключения таких записей можно загрузить временной ряд в Excel, вычислить разность САД - ДАД (пульсовое давление), отфильтровать строки, где эта разность равна 0, и удалить эти строки.

Остальные выбросы удаляются специализированной программой WEEDER [31]. Примеры удаления выбросов из данных, полученных при мониторинге АД длительностью 1 неделю, приведены на Рис. 6.

Выбросы и тренд в результатах 7-суточного мониторинга АД

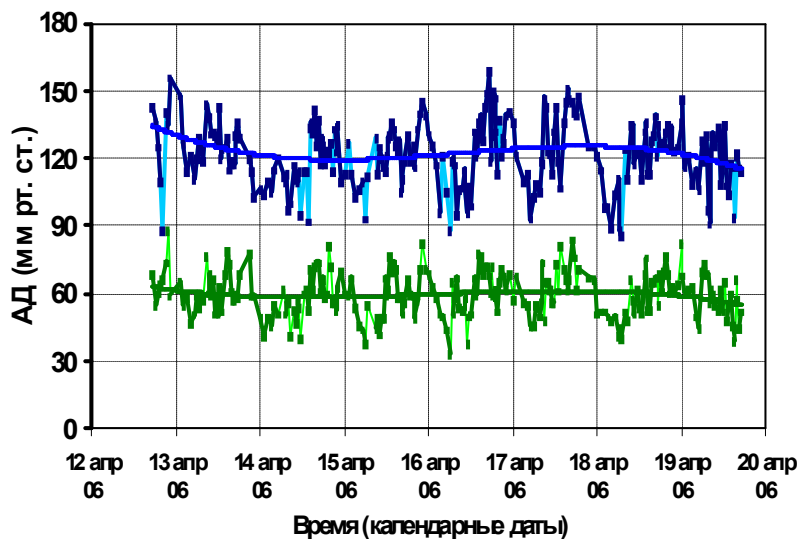


Рис.6. Очистка ряда от случайных выбросов.

Результаты автоматического мониторинга систолического артериального давления (САД).

По оси абсцисс: дата наблюдения; по оси ординат: САД и ДАД (мм рт. ст.).

Точки -- результаты первичной регистрации.

Линии -- синяя соединяет остатки САД после исключения выбросов, голубая -- выбросы, которые целесообразно удалять для последующих анализов. Синяя плавная линия -- околонеделный (циркасептанный) тренд, вычисленный как полином 3-го порядка (см. далее). Зеленые линии соответствуют ДАД. Мониторинг проведен у студента, мужчины 22 лет, в апреле 2006 г. (Б 025).

Даже на фоне 4- и 3-суточных записей может выявляться тренд, который в ряде случаев должен быть устранен. Апробация программы очистки проведена при реальной автоматической регистрации САД [10]. У 48 машинистов локомотивных бригад было проведено суточное мониторинговое артериальное давление (СМАД) прибором Кардиотехника-4000 (производство ЗАО "Инкарт"). Подсчитывали общее количество записей и среди них -- количество измерений, превышающих 140 мм рт. ст. (величину, принимаемую за верхнюю границу нормы САД). После этого производили очистку от выбросов. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. Количество выбросов при автоматическом измерении систолического артериального давления (САД)

Показатель	До очистки от выбросов	После очистки от выбросов	Удалено измерений	Доля удаленных измерений (%)
Общее количество наблюдений	2593	2543	50	1.93
Из них превышают 140 мм рт. ст.	243	221	22	9.05

Очистка показала, что она лишь незначительно (на 2%) изменяет общее количество результатов мониторинга, но количество случайных завышений САД снижает почти на 10%. Если оставлять такие результаты для принятия суждений, в некоторых случаях не исключена возможность так называемой гипердиагностики, когда диагноз болезни может быть поставлен здоровому человеку.

Результаты очистки при регистрации серии наблюдений длительностью 1 год (1999) показали, что из 16180 записей осталось САД -- 15791 (97.6%), ДАД -- 15788 (97.6%) и ЧСС -- 15396 (95.2%). У разных переменных результаты очистки не совпадали, поэтому, после того как при наличии выброса из массива были удалены и остальные наблюдения в соответствующих строках, их осталось 14868 (91.9%).

ГЛАВА 3. ВЫЯВЛЕНИЕ И УСТРАНЕНИЕ ТРЕНДОВ

3.1. Общие принципы выявления трендов

Информация о тренде процесса дает представление об общей тенденции динамики последнего. Следует всегда помнить, что выявление тренда не означает, что за пределами исследуемого временного ряда возврат к исходному уровню невозможен: медленные изменения могут нередко быть проявлениями колебания, не завершеного в течение срока наблюдений. Только при более длительном наблюдении может стать ясным истинный ход всего процесса. Иначе говоря, прогностическое значение тренда далеко не абсолютно, хотя иногда выявление трендов используют именно в этих целях.

Предварительно о присутствии тренда можно судить и визуально, но для анализа необходимо выявление его расчетными методами.

Нередко тренд может быть описан математической моделью. Наиболее употребительны полиномиальная (включая прямолинейную), логарифмическая, степенная и экспоненциальная модели, которые вошли в стандартное меню Excel «Диаграмма-Добавить-линию-тренда». Выбор модели очень важен для отображения естественных закономерностей развития процесса. Во многом он зависит от экспертной оценки («ощущение» типа закономерности) и предварительной информации о закономерностях развития процесса.

Тренд можно выявлять не только используя модель, примененную ко всему временному ряду в целом, но и более гибко -- скользящими процедурами, последовательно аппроксимируя части ряда, следующие друг за другом (интервалы или окна). Интервалы могут перекрываться.

Если тренд вычесть из исходного ряда, то в разностях останутся остальные (более короткие) колебания. В более общем виде, выделение колебаний разной частоты из временного ряда называют их фильтрацией. Чтобы произвести фильтрацию направленно, надо знать, в каких диапазонах совершаются колебания, присущие анализируемому ряду, то есть выявить их спектр.

Если во временном ряду выявлен тренд, то он отнимает из общего ряда часть его мощности [43]. Будем считать тренд

полезным сигналом, и называть его мощность полезной. Мощность всего процесса математически пропорциональна общей сумме квадратов отклонений от среднего уровня (GSS). Тогда полезную мощность можно обозначат как USS, а мощность остатков как RSS. При этом

$$GSS = USS + RSS.$$

Преобразуя выражение, долю полезной мощности можно выразить как

$$\eta^2 = R^2 = 1 - RSS/GSS$$

Символ η (греч «эта») используется в статистических работах и называется коэффициентом детерминации или корреляционным отношением [78]. В Excel (пакет «Анализ данных -- Регрессия и встроенные формулы тренда при Мастере рисунков) этому символу соответствует R.

3.2.1. Выявление тренда скользящими процедурами (фильтрация колебаний).

Поскольку временной ряд это, по сути дела, двумерный массив, к его исследованию могут быть приложены методы регрессионного анализа. В таком случае линия регрессии может расцениваться как тренд.

Выделяют участок ряда (окно скольжения). На его протяжении вычисляют линию регрессии. За ординаты тренда принимают ординаты линии регрессии. Окно сдвигают вдоль оси ординат и повторяют процедуру. Если сдвиг окна выбран так, что они перекрываются, ординаты на совпадающих абсциссах усредняют. Чем значительнее перекрытие, тем более плавным получается выявление тренда. При выборе для окна сглаживающей (регрессионной) функции надо иметь в виду, что процедура не просто выявляет тренд, а делает это путем подавления более частых колебаний процесса. Разности, полученные вычитанием тренда из исходного ряда, называют остатками. Частые колебания при фильтрации переходят в эти остатки.

Таким образом, фильтрация разделяет процесс на низко- и высокочастотные составляющие. Для низкочастотных колебаний высокочастотные колебания часто играют роль помех, так что

фильтрация позволяет анализировать низкочастотные колебания более точно. В свою очередь, выделенную высокочастотную часть (остатки), в которой она не замаскирована трендом, можно расфильтровать снова, выделив колебания средних частот. В таком случае во вторичные остатки попадут составляющие наиболее быстрые и большая часть случайного шума.

Поскольку ряды наблюдений представлены в цифровой форме, для фильтрации используют специальные компьютерные программы — цифровые фильтры. Следует принимать во внимание, что при фильтрации частоты, близкие к намеченной границе разделения спектра, тоже подавляются. Кривая, отражающая степень подавления граничных частот, служит важной характеристикой фильтра. Чем она круче, тем качество фильтра выше. Многие существующие цифровые фильтры включены в различные коммерческие программные пакеты, такие, например, как «Матлаб» и «Статистика». Все они работают с равноинтервальными рядами, и, таким образом, их использование при работе с хронобиологическими сериями чревато внесением больших искажений.

Для работы с неравноотстоящими данными можно использовать аппроксимацию полиномами по методу наименьших квадратов.

Отрезок прямой линия (полином 1-го порядка), если его использовать в качестве сглаживающей функции, как бы зачеркивает колебания с периодом, равным длине отрезка, а также и более частые: в тренде их не останется, они перейдут в остатки. Более медленные колебания тоже несколько угнетаются, причем тем сильнее, чем их период ближе к длине окна. Если период колебаний заметно больше, чем длина окна, они практически не подавляются.

Такой полином 1-го порядка может включать любое количество точек первичного временного ряда. Удобно брать нечетное их количество. Из результатов вычисления нередко принимают во внимание только ту, которая соответствует середине окна сглаживания. Её величина равна среднему арифметическому участка, вошедшего в окно. Затем окно сдвигают на одну точку, и вычисляют новое среднее значение. Процедуру повторяют, пока окно не охватит последнего члена исходного ряда.

За счет того, что в окне скользящего окна принимается во внимание только центральная усредненная точка, каждый вновь полученный ряд будет короче предыдущего: концы последнего не воспроизведутся. Поэтому такая фильтрация без существенной потери информации возможна только в длинных рядах.

На рисунке 7А представлена часть листа приложения MS Excel, где ряд сглаживался по 3 точкам в несколько последовательных этапов. В коренных именах файлов, в которых хранятся результаты таких сглаживаний, целесообразно указывать порядок полинома, ширину окна (напр. число точек сглаживания) и уровень аппроксимации. В приведенном примере это могут быть файлы *-P1-3x1, *-P1-3x2, *-P1-3x3 и *-P1-3x4. Пример применения файла *-P1-3x7 для сглаживания результатов мониторинга САД представлен на рисунке 7 Б.

Абс- цис- са	Исход- ный ряд	Уровень_сглаживания_(средние _из_3_членов_ряда)			
		1	2	3	4
0.01	-5.927				
0.02	-0.343	-0.417			
0.03	5.020	5.265	4.379		
0.04	11.119	8.287	7.663	6.611	
0.05	8.722	9.435	7.792	7.198	6.618
0.06	8.463	5.655	6.140	6.044	6.169
0.07	-0.220	3.331	4.198	5.264	5.791
0.08	1.749	3.609	5.453	6.067	6.611
0.09	9.299	9.419	8.549	8.501	8.404
0.10	17.210	12.617	11.503	10.644	10.353

Рис. 7.

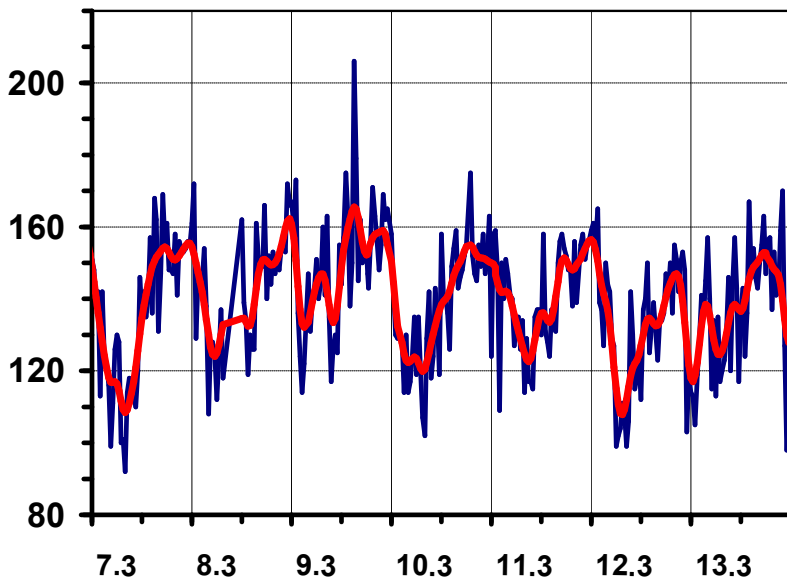
Б

Рис. 7. Сглаживание по 3 точкам ряда средними арифметическими (часть листа MS Excel).

Примечание к Рис. 7. А -- лист MS Excel с расчетами (пояснения в тексте).

Б -- Результаты 7-кратного последовательного сглаживания САД скользящим полиномом 1-го порядка (*P1-3x7). Синяя кривая - запись результатов мониторинга (каждые 30 минут) на протяжении 1 недели, красная - аппроксимированная кривая. По оси абсцисс -- время (календарные даты в 2014 г), по оси ординат – САД (мм рт.ст.)

Часто тренд и низкочастотные колебания оказываются настолько мощными, что высокочастотные, хоть реально и существуют, но на таком фоне не заметны. Хотя они и имеют малую амплитуду, а их статистическая значимость не достигает критического уровня, это еще не означает, что они не существуют, или что ими надо пренебречь: они существуют, но зашумленность исходного процесса настолько велика, что заглушает их: так при реальном звуковом шуме мы не можем разобрать шепота собеседника, хотя смысловое содержание его может быть очень важным.

Различить слабые колебания невозможно и в том случае, если одновременно с ними в общем сигнале существуют и другие, очень сильные: мы не увидим пламени свечи, когда на нее направлен луч мощного прожектора. Чтобы услышать шепот, надо устранить шум, чтобы увидеть свечу, надо погасить прожектор. В отношении ритмических колебаний такие задачи решает их фильтрация.

Напомним, что при использовании фильтра надо учитывать крутизну его характеристики. Поэтому, чтобы без искажений выделить из ряда колебания, более медленные чем, скажем, 1 неделя, надо назначить длину интервала (границную) несколько короче. Если же предстоит обратить внимание на короткие

волны, длину интервала следует наметить несколько большей чем величина разграничения диапазонов.

В качестве фильтра, устраняющего только высокочастотные колебания, можно использовать вычисление средних значений, выбирая интервалы усреднения, равные длине устраняемой волны. Так, если необходимо произвести анализ инфранианых колебаний, мощность которых меньше, чем циркадианных, целесообразно вычислить скользящие средние на 24-часовых интервалах. Эта процедура полностью зачеркивает колебания, длина которых равна 1 суткам, но, как и все подобные фильтры, она несколько подавляет и граничные колебания в остающемся тренде [48].

Хронобиологическим требованиям удовлетворяют фильтры, построенные по принципу, предложенному А.Савицким и Д.Голе [78]: часть временного ряда (интервал назначенной длины) аппроксимируют полиномом, затем интервал сдвигают на величину, называемую инкрементом, и повторяют процедуру, пока скользящий интервал не достигнет конца ряда. В зависимости от задач фильтрации длина интервала, величина инкремента и степень полинома задаются на входе процедуры. Следует подчеркнуть, что форма колебаний при этом не обязательно должна быть синусоидальной. Таким фильтром может быть успешно аппроксимирована даже прямая линия

(коэффициенты уравнений, начиная с третьего, станут равны нулю).

В качестве сглаживающих функций (наряду с ранее описанным полиномом 1-го порядка) удобно использовать кубические (полиномы 3-го порядка). Они описывают кривые с двумя перегибами (экстремумами), независимо от того, насколько кривая далека от синусоиды. При этом точные синусоиды описываются очень хорошо: с коэффициентом детерминации около 99.8%. Длина интервала устанавливается с учетом длины периода, соответственно которому намечена фильтрация. При этом надо иметь в виду, что полином 3-го порядка «вберет в себя», то есть выделит как тренд колебания с периодом, равным ширине окна (длине интервала сглаживания), а колебания с более высокой частотой окажутся в остатках.

В оригинальный алгоритм [78] мы внесли небольшие изменения: стали вычислять аппроксимированное значение ординат не только средней абсциссы полинома, но для всех абсцисс. После сдвига окна вдоль оси абсцисс вправо значения ординат в новом окне и в предыдущих усредняются.

Если временной ряд содержит колебания разной длительности, то длину окна можно подобрать так, чтобы она была короче периода медленных колебаний и длиннее периода быстрых. В таком случае медленные колебания будут

поглощены трендом, а быстрые — остатками, иначе говоря, произойдет их фильтрация в соответствии с частотой. Колебания с промежуточными частотами таким фильтром полностью не устраняются, но ослабляются и проявляются в подавленном виде, как в тренде, так и в остатках. Естественно, что длина скользящего окна не должна превышать длины всего временного ряда. Подавление колебаний в дискретных рядах зависит от количества точек, описывающих одну синусоиду. Если точек больше, мощность тренда несколько выше, но различия проявляются только во втором десятичном знаке. При практическом использовании фильтров этим можно пренебречь.

На разных участках ряда амплитуда колебаний подавляется не одинаково. Особенно сильно неравномерность проявляется на концах ряда. В результате возникают искажения, поэтому при работе с отфильтрованными данными концы ряда целесообразно отсекают. Длина каждого их отрезаемых концов должна быть не меньшей, чем ширина окна сглаживания. Практически, если концы обрезаются на длину участка сглаживания, параметры колебаний искажаются мало (Рис. 8).

Зависимость степени подавления колебаний от длины скользящего окна называется частотной характеристикой фильтра.

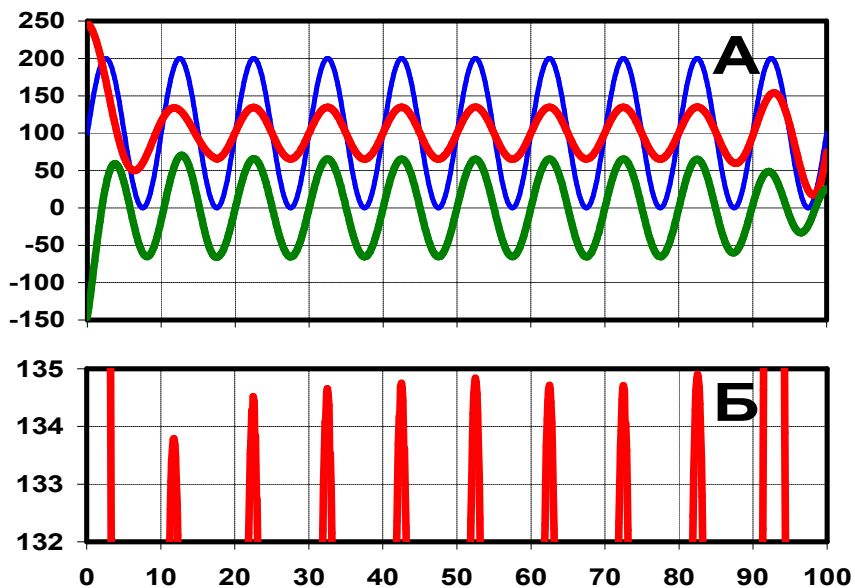


Рис. 8. Сглаживание синусоидального колебания полиномом 3-го порядка.

Параметры исходного сигнала: период колебаний — 10, средний уровень — 100, амплитуда 100, акрофаза — 90 градусов. Ширина скользящего окна — 17.5. По осям абсцисс — время (усл.ед), по осям ординат величина сигнала (усл.ед).

А — Результаты сглаживания. Синяя кривая — исходный сигнал (синусоида с., средним уровнем 100 и усл.ед.), красная — тренд, зеленая — остатки.

Б — Увеличенное изображение верхних экстремумов тренда. Видна неравномерность подавления колебаний на протяжении временного ряда, особенно в области его концов.

Продemonстрируем приложение фильтрации к рядам, ранее использованным для демонстрации очистки от выбросов. В мониторинге Б025 для фильтрации был взят ряд САД (рис. 9). Параметры ряда, которые необходимо учесть для назначения параметров фильтрации, следующие: длина ряда $T = 6.9986$ сут, количество наблюдений $N = 232$, таким образом, средний интервал между наблюдениями $\Delta t = 0.0303$ суток. Задача фильтрации -- выделить тренд, подавляющий суточные колебания процесса.

Применим последовательно полиномы 1-го, 2-го и 3-го порядка с шириной окна 1 сут (длительность циркадианного компонента) и сдвигом окна на 1 ч (рис. 9). На примере ИАМ-130401 (рис. 9-А) показаны результаты такой фильтрации САД. Полином 1-го порядка (синяя кривая) сглаживает данные наиболее значительно и при этом подавляет циркадианный компонент. Полином 3-го порядка (оранжевая кривая) наиболее полно сохраняет его. Если длину скользящего окна уменьшить, то полином 3-го порядка оставляет в тренде и более высокие частоты, так что конфигурации процесса воспроизводятся более полно (красная кривая). Колебания с более длительными периодами, чем выбранная ширина окна, остаются в тренде. Фильтрация данных ДАД у пациента ДВИ-131118 выявила, что циркадианные колебания накладываются на значительно более

медленный тренд, который, чтобы определить параметры собственно циркадианных колебаний, надо устранять (рисунок 9-Б).

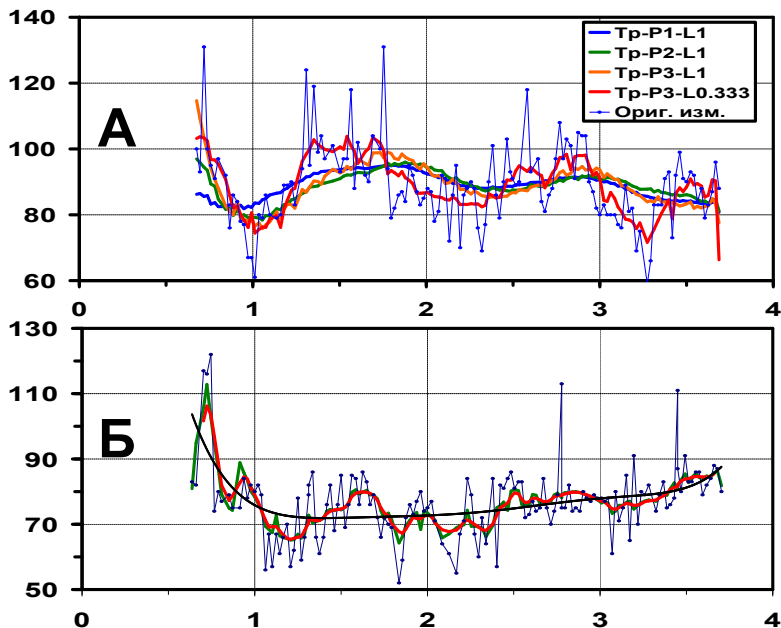


Рис 9. Проявления трендов в записях АД.

А -- Влияние применения разных параметров фильтра на сглаженность записи измеренных показателей. Сохранение в тренде колебаний с периодом, равным ширине окна при использовании полинома 3-го порядка.

Б -- Сохранение не только циркадианных, но и более коротких колебаний в тренде, если ширина окна (8 ч) выбрана короче, чем сутки. Выделенный тренд (не сглаженный -- зеленая линия, дополнительно сглаженный -- красная) накладывается при этом на еще более медленный (черная линия). По осям абсцисс -- время (дни мониторинга), по осям ординат -- величина АД (мм рт.ст.)

Аналогичным образом, при анализе медленных колебаний более быстрые можно устранять, усредняя показатели в коротких окнах. На рис. 10-А показан ряд среднесуточных значений ДАД. Предварительное усреднение по суткам уже исполнило роль фильтра, исключившего наиболее мощные циркадианные колебания (а также и ультрадианные), но сохранившего более медленные. На фоне среднесуточных темной линией показаны отфильтрованные медленные колебания с длительностью периодов более 0.8 года. По отношению к более коротким они являются трендом. Короткие колебания содержат в себе волны, более частые, чем граничный период, то есть менее 0.8 года и более 1 суток. Спектры всего ряда, тренда и остатков представлены на рис. 10-Б-Г.

Обращает на себя внимание, что, если в отношении медленных наиболее мощных колебаний фильтрация особых изменений не внесла, то в области слабых, почти незаметных в общем спектре, она выявила многие детали. Эти детали позволяют судить о наличии диапазонов с частотами 18 – 25, 25 – 37 и 38 – 45 циклов за 10 лет, то есть с длительностью колебаний около 6.7 – 4.8, 4.8 – 3.2 и 3.2 – 2.6 месяцев.

Множественность пиков в каждом из диапазонов позволяет предположить, что эти колебания, в свою очередь, модулированы как по амплитуде, так и по частоте.

ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ЕГО СПЕКТРЫ ДО И ПОСЛЕ ФИЛЬТРАЦИИ

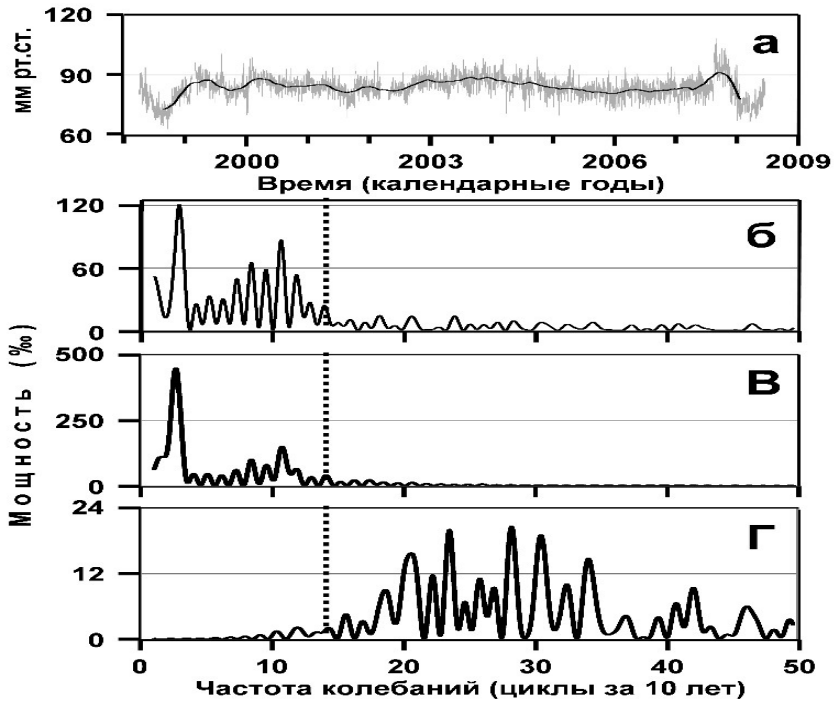


Рис. 10. Результаты фильтрации исходных данных:

А — хронограмма диастолического артериального давления и тренд, содержащий циркуаннуальные и более медленные колебания; Б — спектр до фильтрации; В — спектр тренда; Г — спектр остатков. По осям абсцисс: А — время (годы наблюдения), Б – Г — частота колебаний (циклы за 10 лет). По осям ординат: А — диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), Б – Г — мощность колебаний (%). Наблюдения А-ДАД-001-425.

Описанные полиномиальные фильтры могут использоваться не только при анализе биологических, но и любых других процессов. В качестве примера приведем результаты анализа солнечной активности.

Одним из показателей, по которым судят о состоянии солнечного цикла, служит количество солнечных пятен и объединение их в группы. На этом основании вычисляют так называемое числа Вольфа. Такие наблюдения ведутся регулярно с начала 19-го века, но по косвенным признакам числа Вольфа рассчитаны, начиная с 1749-го года [44].

Этот временной ряд многократно служил примером — основой для отработки методов спектрального анализа (см. далее).

На рисунке 11-А представлен график чисел Вольфа, где точки — среднемесячные данные, а красная линия — тренд, в котором даже визуально выделяются колебания с длительностью около 10 – 11 лет. Остатки представлены на рисунке 11-Б.

Их величина очень неравномерна, так как, естественно, что в моменты, когда общая активность была велика, то и колебания вокруг средней для тех моментов величин были велики, когда же активность падала почти до нуля, то и колебания был

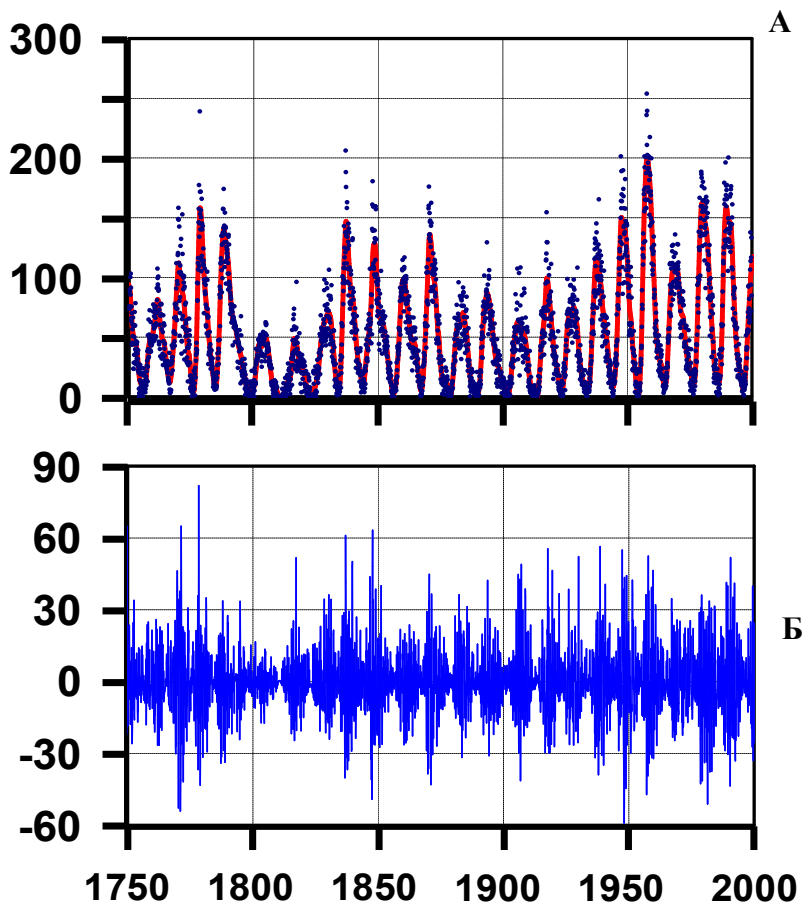


Рис. 11. Солнечная активность в 1750 – 2000 гг, выраженная в числах Вольфа.

А -- Числа Вольфа. Синие точки – среднемесячные данные, красная линия – тренд, выделенный в результате фильтрации скользящим полиномом 3-го порядка (ширина окна – 46, сдвиг – 1 месяц). Б – Остатки после выделения тренда.

3.2.2. Устранение шума из временного ряда.

Наличие шума во временном ряду затрудняет выявление и тренда, и регулярных колебаний. Поэтому нередко бывает полезным перед основной обработкой ряда имеющийся шум устранить. Как правило, он представляет собой сумму высокочастотных колебаний с периодами, меньшими двух интервалов между наблюдениями.

В рядах с равноотстоящими наблюдениями вопрос решается наиболее легко: сглаживание простой скользящей средней устраняет колебания с длиной периода T , равной длине участка сглаживания $L_{\text{уч}}$ (ширине окна сглаживания). Поэтому для устранения высокочастотных шумов целесообразно в качестве первого и основного шага выбрать ширину окна, равную двум интервалам между наблюдениями, т.о. охватывающую 3 точки. В сглаженном таким способом ряде останутся полезный сигнал и тренд. Колебания полезного сигнала при этом несколько подавляются, но амплитуда их может быть далее восстановлена [14].

В рядах с неравноотстоящими наблюдениями такой способ применен быть не может.

Выбор длины участка сглаживания $L_{\text{уч}}$ в этих случаях основан на том же принципе: она равна двум интервалам между

наблюдениями. Поскольку интервалы не равны друг другу, Луч. тоже не остается постоянной. Вместо этого мы рекомендуем вычислять ординаты линии регрессии, используя полином 1-й степени для участка из трех наблюдений [14].

По сути дела, такая процедура представляет собой фильтрацию ряда (см. ранее), с исключением из него наиболее высокочастотных колебаний. Естественно, этот метод может быть применен для сглаживания ряда и с равноотстоящими наблюдениями.

При вычислениях именно выбор соотношения длины участка (окна, интервала) позволяет управлять эффектом фильтрации, чтобы устранять детали, мешающие улавливать основные закономерности динамики процесса.

Надо при этом иметь в виду, что вычисления аппроксимированных ординат в последовательных окнах при скольжении совпадают не точно, и на кривых появляются небольшие зазубринки. Их можно дополнительно устранить полиномом 1-го порядка в скользящих коротких окнах. Часто такую процедуру называют сглаживающей. Для упрощения расчетов можно использовать только одно из значений, совпадающее с центральным членом интервала.

Следует иметь в виду, что при сглаживании аппроксимирующие кривые на концах ряда не воспроизводятся

На рисунке 12-А представлены результаты такого сглаживания. Основной сигнал -- пилообразный импульс -- был зашумлен случайными числами (синие точки). Первый этап состоял в нахождении среднего значения из 3 соседних точек; результат показан на рисунке тонкой синей изломанной линией. Они, в свою очередь, были сглажены таким же образом, и такая процедура повторялась многократно.

В результате прямолинейные участки аппроксимированного сигнала приближались к модельному, но острые углы округлялись всё более и более. Сокращение длины воспроизводимого ряда на концах исходного массива представлено на рисунке 12-Б.

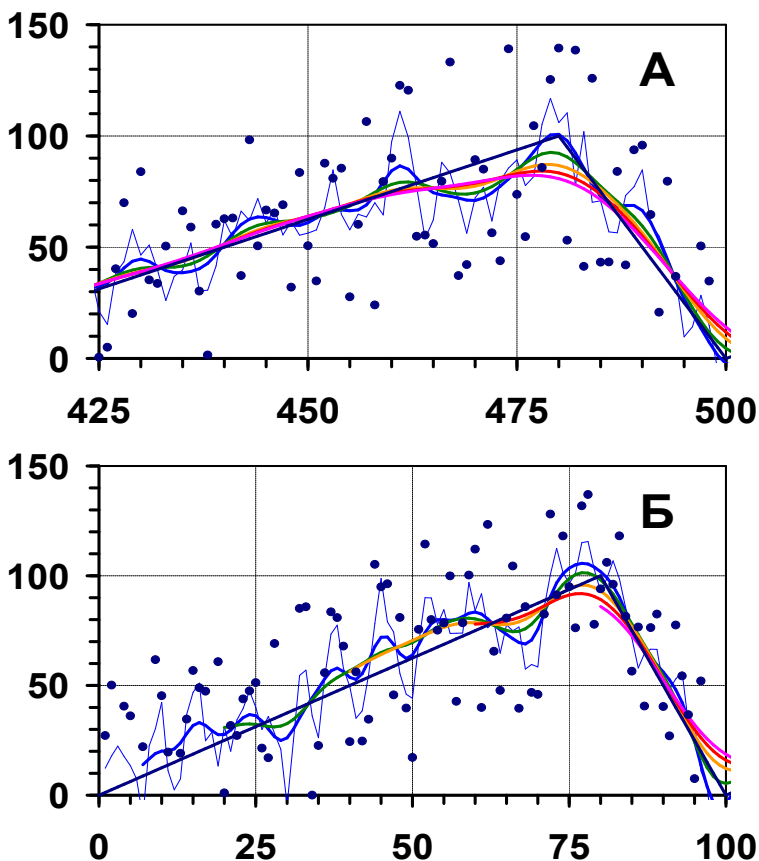


Рис. 12. Сглаживание зашумленного сигнала

Участки ряда: А — из середины массива, Б — из его начала. Точки — исходные данные зашумленного сигнала. Прямые синие отрезки, образующие угол, — пилообразный модельный сигнал. Тонкая синяя кривая — результаты первого сглаживания, толстая синяя — 7-го, зеленая — 20-го, желтая — 40-го, красная — 60-го, фиолетовая — 80-го сглаживаний. По осям абсцисс — время (усл. ед.), по осям ординат — величина процесса (усл. ед.).

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕГУЛЯРНЫХ КОЛЕБАНИЙ ПРОЦЕССА

Напомним, что повторение одинаковых колебаний процесса образует ритм. Единичные колебания (циклы) при этом могут иметь любую форму. Эта форма обычно отражает их физическую природу и, в первую очередь, затраты и расход энергии на ее поддержание [45].

Важнейшей характеристикой цикла служит длина его периода (τ), то есть время, в течение которого совершаются и завершаются в цикле все изменения процесса. Так, длительность периода вращения Земли вокруг своей оси составляет 24 ч (1 сутки), длительность периода вращения Солнца вокруг его оси — 27 суток, средняя длительность цикла сердечного сокращения — около 1 секунды [9]. Эти величины зависят только от природы самих явлений, и не меняются при выборе точек отсчета или системы исчисления времени: минута остается таковой и 19-м и в 21-м веке. Часто для оценки ритма используют термин «частота» (f): это число выражает, сколько колебаний

совершается за единицу времени. Цифровое выражение для одного и того же процесса в данном случае может выглядеть по-разному: скорость вращения Земли вокруг оси определяется как 1 оборот за сутки, или 365.25 оборотов за год, или 1/1440 (=0.000694) оборота за минуту, или 1/86400 оборотов за секунду (0.00001157 герц, если выражать эту величину в стандартных единицах). При описании ритмов выбор терминов между частотой и длительностью периода во многом зависит от удобства и сложившихся привычек: вряд ли кому-либо покажется удачным выражать частоту вращения планет и звезд в герцах. Также и для математического выражения зависимостей в колебательных системах иногда удобнее пользоваться частотой, а иногда – длительностью периода. Важно только помнить, что эти величины находятся друг по отношению к другу в обратных соотношениях: $\tau = 1/f$ равно как $f = 1/\tau$

Другой важной характеристикой цикла служит уровень, вокруг которого совершаются колебания. Если он меняется, то можно говорить о тренде, вокруг которого происходят колебания. Если более быстрые колебания накладываются на очень медленные, то последние могут рассматриваться как тренд. Иногда медленные колебания настолько длительны, что могут оказаться и не замеченными. Так, колебания с длительностью около 1 суток совершаются на фоне медленных

окологодичных, но при длительности наблюдений, значительно более коротких, чем 1 год, годовой цикл не виден. В наблюдениях, которые производились на протяжении 1 – 4 лет, невозможно было проследить влияние около-десятилетнего солнечного цикла, пока общая длительность регистрации не превысила такого срока (рис. 13).

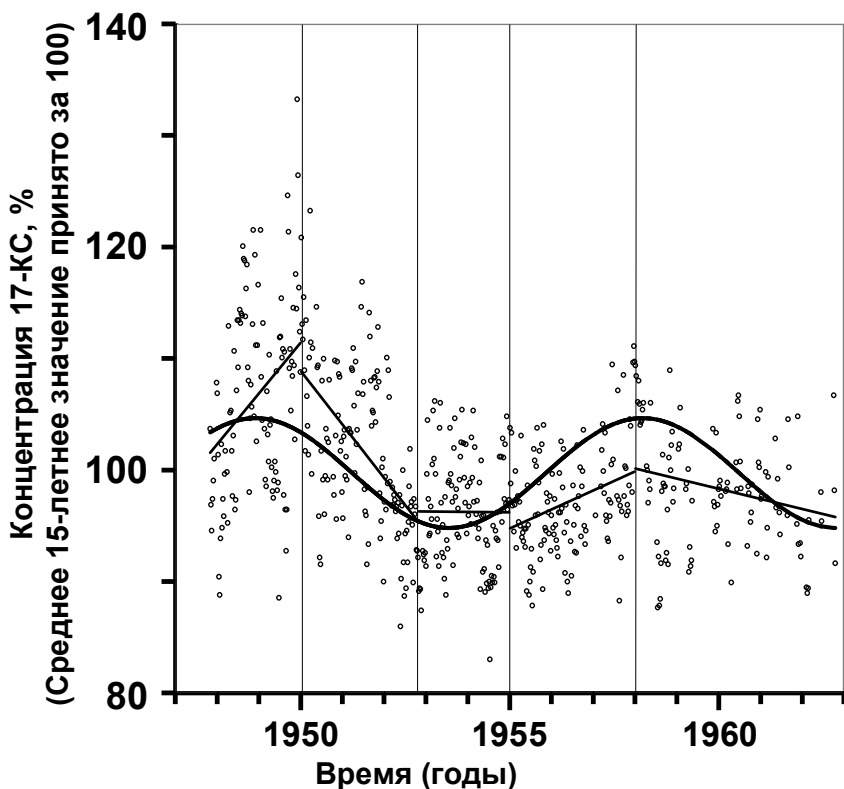


Рис. 13.

Рис. 13. Содержание 17-кетостероидов в моче у одного и того же человека на протяжении 15 лет: тренды, выявляемые в сериях длительностью 2 – 3 года, представляют собой огрубленные части более продолжительного цикла длительностью около 10 лет. По оси абсцисс -- время (годы наблюдения); по оси ординат -- средненедельная концентрация гормона (общее среднее за 15 лет принято за 100). (Источник [17]).

Для характеристики состояния процесса в тот или иной момент служит понятие «фаза». Поскольку любой момент может быть определен только по отношению к какой-либо точке отсчета времени, то и фаза определяется по отношению к такой точке отсчета. Она выражается в единицах времени, которое прошло от этой точки.

Точка отсчета может быть выбрана произвольно, поэтому количественное выражение одной и той же фазы может оказаться не одинаковым. Так, предположим, что первый снегопад в году наблюдался 8 декабря. По отношению к началу года это будет 342-й день, по отношению к началу месяца -- 8-й, по отношению к началу недели это будет зависеть от того, в каком году произошло событие. Если процесс цикличен, то какая-то стадия развития цикла принимается за начало отсчета этого цикла, а все прочие могут быть выражены как части этого цикла: если продолжительность всего цикла представить как 360

градусов, то любую промежуточную фазу можно тоже выразить, используя такую же (градусную) единицу измерения.

В качестве точки отсчета может быть взято любое календарное время с любой точностью (например, 1990-й год, декабрь, 12 число, 11 часов, 57 минут, 14 секунд), либо момент наступления какого-нибудь реального события (восход Солнца, начало перелета в другой часовой пояс, нанесение травмы и т.п.). В некоторых случаях за точку отсчета может быть принята характерная фаза другого физиологического цикла этого же организма (например, момент пробуждения). Соответственно различают значения фаз — расчетное, внешнее и внутреннее.

Следующая характеристика цикла — указание, насколько процесс отклоняется от среднего уровня на подъеме (величина максимума) и на спаде (величина минимума). Общая величина отклонений называется размахом колебания.

4.1. Синусоидальные колебания

Простейший вид колебаний — синусоидальные. С физической точки зрения, они отражают равномерное вращательное движение волчка вокруг его оси: синус угла соответствует ординате точки, в которой оканчивается радиус, равный 1, исходящий из центра координат под данным углом. Если бы не было рассеяния энергии, изначально приложенной при запуске, такое вращение могло бы длиться бесконечно. В обычных же условиях вращение затухает, так как энергия расходуется на преодоления трения волчка о воздух и его оси об опору. Для поддержания его требуется эти расходы энергии пополнять. Синусоидальному закону подчиняются также качания идеального маятника. Синусоидальное колебание представлено на рисунке 13. Ход процесса изображен синей кривой. По оси абсцисс отмечено время, отражающее основные фазы этого процесса: $t_{\text{нач}}$ означает время начала наблюдений, t_0 — время, когда процесс достигает точки пересечения со средним уровнем при его возрастании, t_{90} — время, когда процесс достигает максимума своего развития, t_{180} — время, когда процесс достигает точки пересечения со средним уровнем в ходе понижения активности, t_{270} — время, когда процесс достигает наибольшего спада активности и t_{360} — время, когда цикл

завершается возвратом к исходному состоянию. Эта последняя точка служит также началом следующего цикла. Перечисленные точки полностью определяют ход синусоиды, их можно считать её характерными точками. Они обозначены на рисунке цифрами в прямоугольных рамках. Средний уровень (зеленая горизонтальная линия, имеющая условную ординату 5) называется мезором (М), иногда этот термин пишут прописными буквами. Кривая колебания симметрична по отношению к нему. Наибольшее отклонение от мезора вверх, равное отклонению от него книзу, называют амплитудой (А). Разность между величиной верхней и нижней точками кривой образует размах, иногда его называют двойной амплитудой [52].

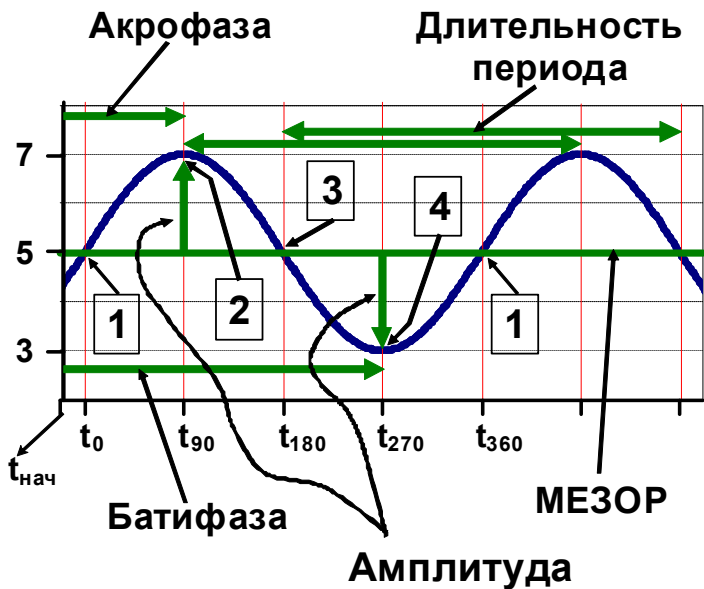


Рис. 14.

Рис. 14. Синусоидальное колебание и его основные характеристики (объяснения в тексте).

Время между верхними точками соседних колебаний равно времени между любыми другими двумя соответствующими друг другу точками, оно обозначается как длительность периода колебания; иногда говорят просто о периоде колебания, подразумевая именно его длительность. Временные ряды могут содержать колебания не только одной, а нескольких частот. Вся энергия процесса распределяется между этими частотами. Такое распределение называют спектром. Спектр непрерывен, частоты могут принимать в нем любые значения [57]. Точка отсчета времени ($t_{нач}$) выбирается произвольно. По отношению к ней определяется положение точки наибольшего подъема (акрофазы) и/или других фаз (φ) цикла; положение нижней точки называют батифазой.

Описывать колебательные биологические процессы синусоидами широко начал Ф.Халберг [18], который назвал такой подход Косинором [29, 56, 72]. Аппроксимация производится в соответствии с принципами метода наименьших квадратов. Чтобы осуществить эти вычисления, на протяжении колебания должно быть не менее 3 интервалов наблюдений. Так, чтобы описать колебания с периодом 14 ч, необходимо иметь, по крайней мере, 4 наблюдения с интервалом 8 ч между ними, а для

анализа 12-часовых колебаний нужны наблюдения через 4 ч. В процессе вычисления определяются мезор (M), амплитуда (A), акрофаза ($\varphi_{\text{акр}}$) и мощность (R^2) синусоиды с заданным периодом (период, который при этом используют, называют пробным, τ_{trial}), а также их доверительные границы с заданной вероятностью. Рассчитывается мощность (R^2) аппроксимирующей синусоиды. Длину пробного периода изменяют и определяют параметры снова. На основе многих итераций с использованием периодов от минимального до максимального строится функционал. За независимые переменные при этом принимают пробные периоды (τ_{trial}), за зависимые — мощность (R^2) или амплитуду (A) вычисленных синусоид, либо же непосредственно остаточную сумму квадратов отклонений RSS .

Такой функционал называется периодограммой. Так как периодограмма строится на основании перебора пробных периодов, она не непрерывна. По сути дела, это не сам спектр, а его математическая модель, дающая о спектре тем более полное представление, чем чаще выбраны значения пробных периодов [60]. В последующем изложении мы не станем строго разграничивать понятия спектра и периодограммы, а будем использовать оба как синонимы. Способов вычисления периодограммы много. Один из принципов основан на

математическом методе наименьших квадратов (Least square approximation) [30]. Такой тип функционалов называют LS-периодограммами. LS-периодограммы, по сравнению со многими другими, принципы построения которых здесь не рассматриваются, обладают важным достоинством: они без искажения параметров аппроксимируют данные с неравноотстоящими наблюдениями (рис. 15). Большинство прочих методов применимо лишь к эквидистантным данным, что заставляет прибегать к интерполяциям и тем самым заведомо снижает обоснованность заключений.

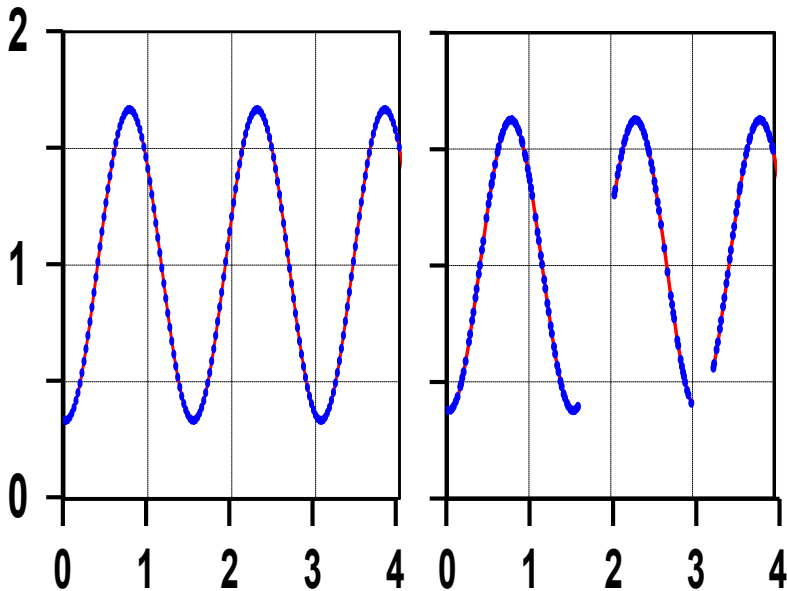


Рис. 15.

Рис. 15. Аппроксимация синусоидальных временных рядов с равноотстоящими (слева) и с неравноотстоящими (справа) наблюдениями. По осям абсцисс и ординат — условные единицы. Синие точки — исходные данные, красные линии — аппроксимация процесса.

Принцип вычисления LS-периодограмм состоит в следующем. В массиве результатов вычисления RSS выбирают отрицательные экстремумы и определяют вероятность отличия от нуля мощности (и/или амплитуды) соответствующих синусоид. Наименьшая величина RSS ($RSS_{\min.}$) с наибольшей вероятностью (P) соответствует самому мощному пробному периоду, который присутствует в исходном временном ряду ($\tau_{\text{best-fit}}$ или τ_{bf}). Остальные экстремумы соответствуют периодам с меньшей мощностью.

Окончательно во внимание принимают те, у которых величина P не превышает критического порога, принятого при исследовании (традиционно стандартно используют пороги $P = 0.05$, $P = 0.01$ и $P = 0.001$).

По этим данным может быть построен график, на котором ось абсцисс соответствует диапазону пробных периодов (τ_{trial}) или, соответственно, частоте, а по оси ординат могут быть отложены соответствующие каждому их них мощность (R^2) или амплитуда (A). Сумму квадратов отклонений (RSS) на графике

отображать неудобно, хотя определение $\tau_{\text{best-fit}}$ вычислительно основано именно на ее учете.

График периодограммы представляет собой кривую с повышениями и понижениями. Наиболее мощным пробным периодам соответствуют пики этой кривой.

Принято располагать пробные периоды по оси абсцисс так, чтобы низкие частоты (и, соответственно, более длительные значения колебаний) были показаны слева, а высокие частоты — справа. Это отражает общеизвестные представления расположения цветов в спектре радуги: красный цвет (длинные волны) — слева, фиолетовый (короткие волны) — справа.

На рисунке 16 представлена периодограмма кровяного давления в полости левого желудочка сердца у кроликов. Острые опыты проводились в течение 3 суток с 21 по 23 сентября 1988 г., организация наблюдений была поперечной. Средний интервал между наблюдениями был равен 0.0251 суток (36 минут).

При построении LS-периодограммы исходили из правила, что наименьший пробный период не должен быть короче длительности трех интервалов (не короче 108 минут).

Реально он был выбран, не доходя до крайнего предела, и равнялся 3 ч. За наибольший пробный период была выбрана длина всей серии (3 суток), таким образом, периодограмма

охватывала 36 гармоник. На каждой гармонике прорабатывалось 100 пробных периодов.

Было выявлено 3 пика, мощность которых превышала критический порог вероятности $P = 0.05$. Они соответствовали частотам пробных периодов 3.20, 12.23 и 31.80, что соответствовало длительности статистически значимых периодических колебаний 22.50, 5.89 и 2.26 ч.

Кроме основных трех пиков приведенная периодограмма содержит много других, которые могли бы быть приняты во внимание при более низком уровне значимости, об источниках происхождения таких пиков будет сказано далее.

При построении периодограммы важен выбор принципа последовательности значений пробных периодов.

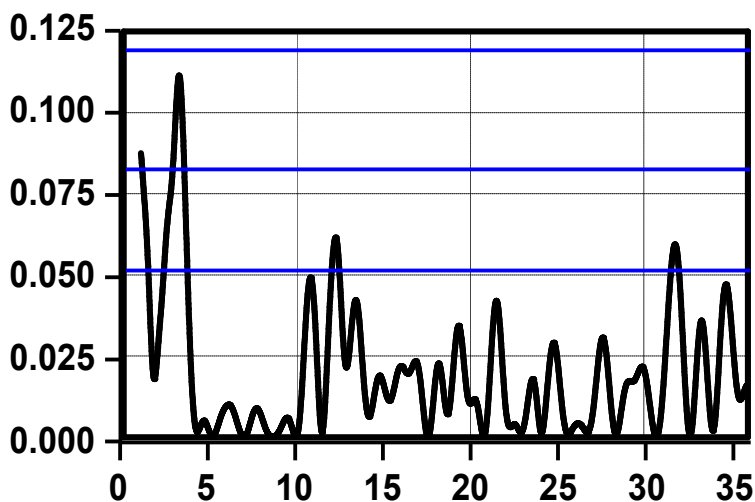


Рис 16.

Рис 16. Периодограмма.

По оси абсцисс — частота ритмических колебаний (циклов за 3 сут), по оси ординат — мощность колебаний. Синие горизонтальные линии — уровни значимости (сверху вниз: 0.001, 0.01, 0.05).

Существуют три основных возможности. В первом случае каждый следующий пробный период больше чем предыдущий на постоянную величину ($\tau_2 - \tau_1 = \text{const}$, напр., 1, 3, 5, 7), так что образуется арифметическая прогрессия. Во втором варианте каждый последующий пробный период больше предыдущего в k раз ($\tau_2 / \tau_1 = \text{const}$, напр., при $k = 2$ — 2, 4, 8, при $k = 1.5$ — 1, 1.5, 2.25, 3.375 или при $k = 1.01$ — 1, 1.01, 1.0201, 1.030301), так что образуется геометрическая прогрессия. Наконец, можно чередовать пробные периоды, принимая во внимание не длину самих колебаний, а соответственно их частоту ($f_2 - f_1 = \text{const}$, имея в виду, что $f = 1 / \tau$), при этом образуется гармоническая прогрессия. Построение шкалы пробных периодов в геометрической прогрессии позволяет охватить в единой периодограмме очень большой диапазон спектра, но различия соседних пробных периодов могут оказаться слишком значительными. Проработка его низко- и высокочастотной области будет очень заметно различаться.

Гармоническая прогрессия позволяет нивелировать эти различия, но при выборе очень широкого диапазона длина файла

может оказаться большей, чем в предыдущем случае, что может создать неудобства при построении графиков. При выборе гармонической шкалы разность между соседними частотами постоянна, поэтому такое представление называют линейным по частоте.

Арифметическая прогрессия точно воспроизводит соотношения длин периодов, но охватить широкий диапазон с ее помощью невозможно, она хороша для показа мелких деталей спектра в ограниченных его пределах. Поскольку разность между соседним периодами одинакова, такую периодограмму называют линейной по периоду.

Покажем это на примере построения спектров артериального давления по результатам непрерывного мониторинга в течение одного года при интервале между записями 0.5 часа.

При выборе геометрической прогрессии распределения пробных периодов на одном графике удалось показать очень большой диапазон (от 0.125 до 392 суток) (рис 17-А). Поскольку мощность колебаний на разных частотах различается очень сильно, только 2 пика оказались заметными — с частотой 392 и 784 цикла за 392 суток, то есть с периодами колебаний 23.51 и 11.83 ч. После построения в логарифмическом масштабе также и оси ординат (рисунок 17-Б) стали заметными и менее мощные колебания. Так, в левой части графика стали различимы пики с

длительность периодов 181, 105, 47 – 53, 32.9 и 28.4 суток. В правой части графика выявились кроме ранее отмеченных пики 5.96, 4.02 и 4.01ч.

Примечание Рис. 17. Периодограммы колебаний среднего динамического артериального давления при чередовании пробных периодов в геометрической прогрессии. Диапазоны спектра (длительность периодов): А — от 0.125 до 392, Б — то же при логарифмическом масштабе осей графика, В — от 0.4 до 4 сут (лог масштаб осей). По осям абсцисс — частота колебаний (циклов за 392 сут), по осям ординат: мощность колебаний.

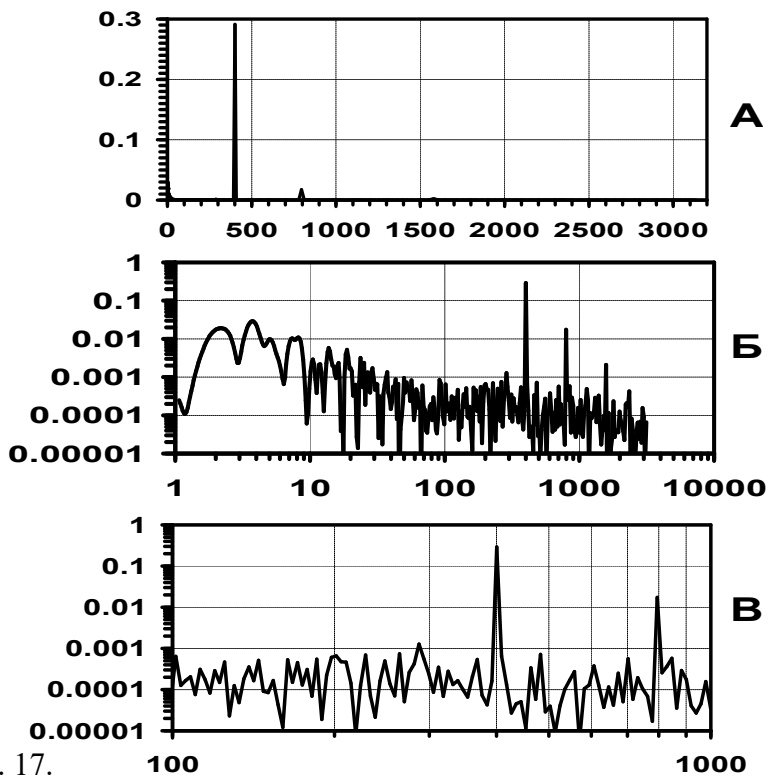


Рис. 17.

Хотя для просмотра широкого диапазона колебаний геометрическая прогрессия очень удобна, но проработка пиков в разных участках спектра оказывается не одинаковой. Так, в приведенном примере разность между значениями пиков при длине периода 392 суток составляет 181 ч, при длине периода 24 ч — 0.50 ч, при длине 0.125 — 0.63 ч. Периодограмма от 4 до 0.4 ч представлена на рис. 17-В.

Из такого спектра можно выделить любой участок, представляющий интерес для последующего анализа, чтобы детализировать проработку периодограммы. Так, диапазон от 4 до 0.4 суток, то есть от 9.6 до 96 часов представлен на рисунке 5.8 при выборе последовательности пробных периодов в гармонической и арифметической прогрессиях. В первом случае периодограмма как бы сжата в левую сторону, поэтому проработка более высоких частот осуществляется более детально, чем низких, хотя эти различия меньше, чем в случае геометрической прогрессии.

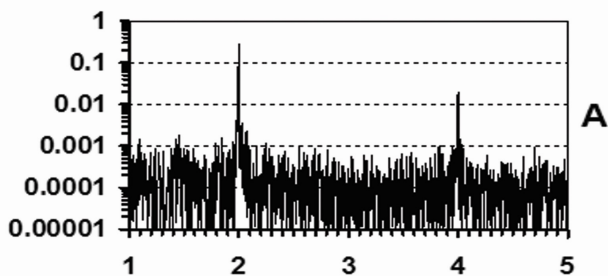


Рис. 18.

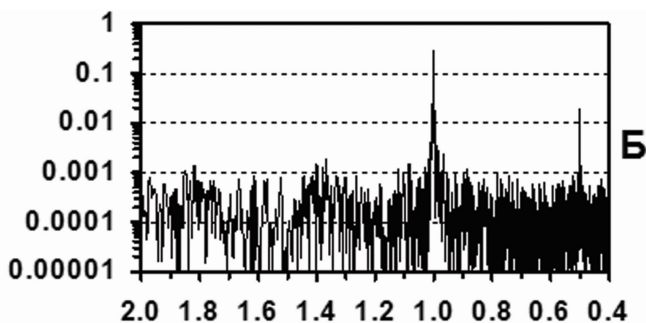


Рис. 18. Периодограммы колебаний среднего динамического артериального давления при чередовании пробных периодов в гармонической (А) и арифметической (Б) прогрессиях

По осям абсцисс: А — частота колебаний (циклов за 2 суток), Б — длительность колебаний (суток); по осям ординат: мощность колебаний (лог шкала).

При построении периодограммы весьма важен выбор наименьшей длины пробного периода. Он не должен быть короче, чем 3 интервала между наблюдениями [23]. Теоретически это правило опирается на теорему Котельникова – Шеннона. Мы не останавливаемся на её строгой формулировке и, тем более, на доказательстве, несколько более подробное изложение проблемы опубликовано ранее [6, 45]. Критическая частота, при которой аппроксимация синусоидой может выявить колебания, хотя и не позволяет ещё рассчитать их параметры, равна 2 интервалам (частота Найквиста), если же аппроксимировать временной ряд более короткими колебаниями,

в периодограмме начнут появляться ложные пики, симметричные по частоте к частоте Найквиста (рис. 18)

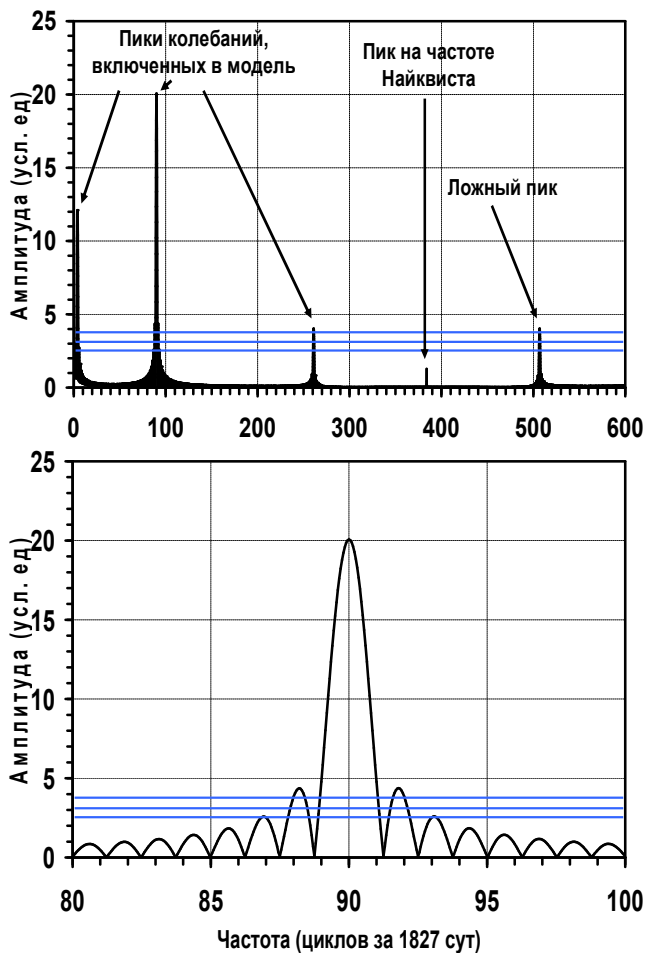


Рис. 18. Периодограмма модельной временной серии. Верхний фрагмент — периодограмма, полученная при назначении минимального пробного периода, более короткого,

чем позволяет расчет частоты Найквиста. Нижний фрагмент — боковые доли (ложные пики) около основного пика, выявляющего колебания, включенные в модель. Синие горизонтальные линии — уровни значимости (сверху вниз: 0.001, 0.01, 0.05)

Ложные пики могут возникать также вследствие того, что временной ряд имеет ограниченную длину, то есть он не бесконечен (теоретическое математическое обоснование этого явления здесь не приводится). Они появляются также в неэквидистантных рядах, то есть при неравноотстоящих друг от друга наблюдениях. Ложные пики периодограммы сопровождают истинные, часто располагаясь по сторонам от них [39]. Их называют боковыми петлями, боковыми долями или боковыми лепестками [8]. Формально их амплитуды и мощность могут оказаться статистически значимыми, как это видно в нижнем фрагменте рисунка 18. В периодограммах проявляются не только полезные сигналы, но и шумы, которые всегда сопровождают естественные колебательные процессы. Чувствительность LS-периодограмм к шумам была проверена на модельных примерах (табл. 3). Во все модели были включены 3 колебательных процесса с одинаковыми частотами в каждом примере. Модель 1 шума не содержала. Мощность шума в модели 2 почти достигала суммарной мощности колебаний, но не превосходила ее. В модели 3 мощность шума была больше

мощности колебаний на 13% (см. столбец 6). Параметры синусоид, заложенных в модели, и результаты вычислений LS-периодограмм приведены в табл. ААА. Длительность периодических колебаний и их соответствующие частоты (по отношению к длине ряда, принятой за 1827 суток, т.е. за 5 лет) указаны в столбцах 2 и 3. В столбце 4 указана амплитуда колебаний, в столбце 5 — акрофаза, в столбцах 6 и 7 — мощность процесса и дисперсия, описываемая данным компонентом спектра, в столбце 8 — вероятность отсутствия колебаний.

Таблица 3. Параметры модельных синусоид, зашумленных в различной степени, и результаты LS-периодограммного анализа содержащих их временных рядов

Параметры	τ	f	A	Ph	η^2	Var	P
1	2	3	4	5	6	7	8
Модель 1	456.75	4	12	-180	0.2607	73.55	
12	20.3	90	20	-180	0.7109	200.61	
	7	261	4	-180	0.0284	8.01	
		Шум			0		
Расчет	456.75	4	12.1±0.8	- 180.3±4. 0	0.2642	74.93	4.29E-41
	20.3	90	20.0±0.5	- 180.1±1. 5	0.7124	202.06	1.05E-164
	7	261	4.0±1.0	-180±14	0.0286	8.11	2.98E-05
Модель 2	456.75	4	12	-180	0.1678		

18	20.3	90	20	-180	0.3841		
	7	261	4	-180	0.0121		
		Шум			0.4360	256.00	
Расчет	451.11	4.05	14.1±1.3	203.8±5. 1	0.1727	228.46	1.1E-25
	20.3	90	21.3±1.1	187.1±2. 9	0.3913	100.84	4.7E-66
	6.9987	261.05	4.2±1.4	179.1±18 .6	0.0154	9.02	0.00896
		Шум	±	±	0.4234	247.18	
Модель 3	456.75	4	12	-180	0.1116		
19	20.3	90	20	-180	0.2373		
	7	261	4	-180	0.0064		
		Ш			0.6447	512.00	
Расчет	445.61	4.1	15.3±1.7	- 227.8±6. 4	0.1191	119.26	2.1E-17
	20.3	90	22.2±1.6	190.9±4. 1	0.2477	248.16	3.5E-38
					0.633 2	634.26	

Примечания:

τ — длительность периода (сут) колебаний, f — частота (циклов за 1827 сут), A — амплитуда

P_h — акрофаза, η^2 — мощность, P — вероятность отличия от нулевой гипотезы (нуль-гипотеза – амплитуда колебаний равна нулю), Var — дисперсия компонента спектра. После знаков «±» указаны значения стандартных отклонений (SD) рассчитанных параметров.

Общая дисперсия исходного временного ряда = 1001.6784. В модели 1 (не зашумленной) после аппроксимации параметры почти совпали с исходными. В модели 2 они, хотя несколько и отличались от исходных, но не выходили за пределы 99%-ного доверительного интервала и оставались статистически значимыми. В модели 3 самые слабые колебания оказались подавленными и статистически не значимыми, и поэтому в таблице включены не были; параметры наиболее мощных колебаний за пределы доверительных границ не отклонялись, а у колебаний средней мощности в пределах границ сохранилась амплитуда, неточность же аппроксимации акрофазы превысила доверительные границы.

На рисунке 19 представлены спектры этих моделей. Периодограммы модельных примеров, содержащих 3 синусоидальных компонента и зашумленных в различной степени. Фрагменты: верхний - незашумленный сигнал, средний и нижний – мощность шума составляет 44 и 64% мощности всего сигнала. Синие горизонтальные линии – уровни значимости (сверху вниз: 0.001, 0.01, 0.05)

Ложные пики появляются также, если длительность периода реально существующих колебаний немного отличается от интервалов между наблюдениями. Это явление называется

элиазингом (англ. Aliasing, другие варианты русской транслитерации — алиасинг, алиазинг) [49].

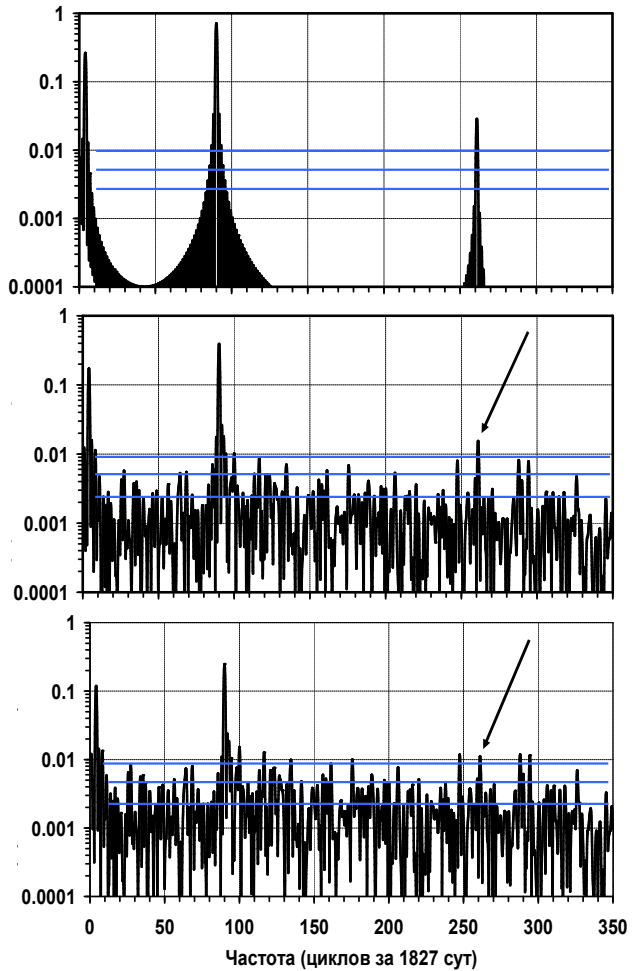


Рис. 19.

В таком случае момент наблюдения приходится на чуть более позднее (или на более раннее) время по сравнению с предыдущей фазой колебания. Во временном ряду, так зарегистрированном, действительно обнаружатся медленные волны, но они не будут отражать реальные колебания, создаваемым реальным осциллятором (рис. 20-А). [37]

Элиазинг проявляется также в графических файлах: если оригинальный рисунок был сделан при некотором разрешении раstra (количестве пикселей на экране), а воспроизводится при сжатии масштаба изображения, на поверхности могут появиться муаровые полосы (рис. 20-Б).

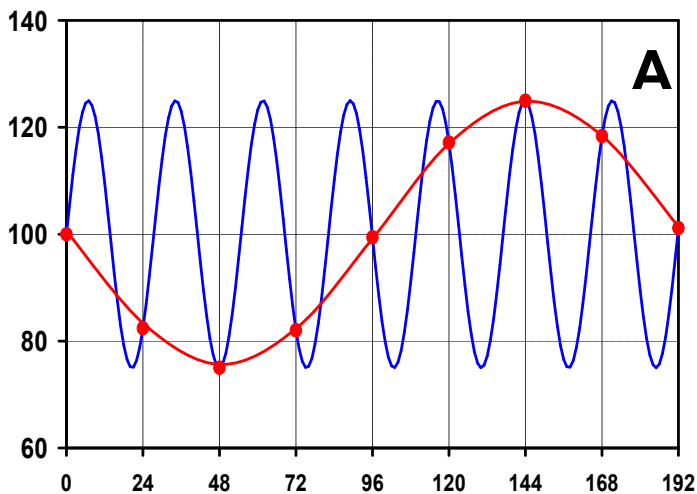


Рис. 20.

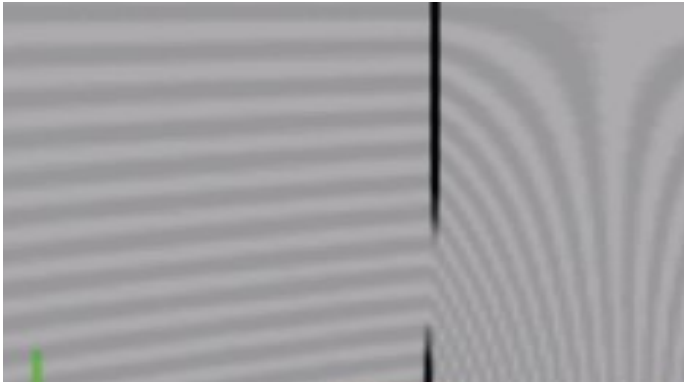


Рис. 20. Эффект элиазинга. А: по оси абсцисс — время (ч), по оси ординат — величина процесса (усл. ед.).

Рис. 20. Примечание: синяя кривая — колебание с периодом 27.34 ч, красная — ложное колебание, впечатление о котором возникает вследствие того, что наблюдения, сделанные через 24 ч, соответствуют не совпадающим фазам 24-часового цикла, а каждый раз приходится на более раннюю фазу реально существующего. Б: муаровые полосы, появившиеся на фоне изображения при сжатии геометрических размеров исходного графического файла.

Неравномерность длительности интервалов между наблюдениями также служит важным источником ложных пиков. Это особенно ярко проявляется, если наблюдения с меньшими интервалами образуют группы (кластеры), а сами такие группы разделены более длинными промежутками времени [38].

В качестве примера приведем серию наблюдений кровяного давления в эксперименте с кроликами в 1984 г. 5 животных обследовались по одному разу через 20 минут, так что это занимало 1ч 20 минут (например, с 00:00 до 01:20). Затем наступал перерыв до 03:00 и аналогичная малая серия повторялась. Весь опыт длился 3 суток, так что вся серия была образовано 120 временными точками. Малые серии позволяли в пределах каждой их них аппроксимировать колебания с периодом, примерно равным 1 часу. Однако, группировка кластеров, когда каждый из них следовал за другим через 3 часа, не давала возможности анализировать ритмы с длительностью периодов менее 9 часов.

Если при построении спектра пойти по формальному пути, — исходя из тройного среднего промежутка между наблюдениями $3 * \Delta t = 3 * 72 / (120 - 1) = 1.82$ ч, и даже «для гарантии» увеличив эту величину до 2 часов, пики в периодограмме, соответствующие колебаниям, более коротким, чем 9 ч, будут ложными.

В 1984 г метод регрессионного анализа колебаний [11] в практике хронобиологии почти не применялся, и опыт тогда был спланирован так, чтобы вычислять средние для каждого кластера (по 5 животным) и далее анализировать полученные данные, сравнивая различия между кластерами. Если бы животные

выводились из опыта согласно теории регрессионного анализа, то есть по одному через 1 ч 40 мин, можно было бы изучить ультрадианные ритмы, начиная не от 9-часовых, а от 5.5-часовых колебаний (включая не только 2-ю, но и 3-ю и 4-ю гармоники суток).

Приводим LS-периодограмму одного из исследованных показателей — реакции кровяного давления в полости левого желудочка сердца на пережатие аорты (рис. 21). Пробные периоды при вычислениях были назначены от 2 до 72 ч. В области от 2 до 9 часов выявилось три статистически значимых, однако принимать их во внимание не следует – они находятся за пределами критической частоты Найквиста. Только циркадианный и семициркадианный пики могут быть учтены.

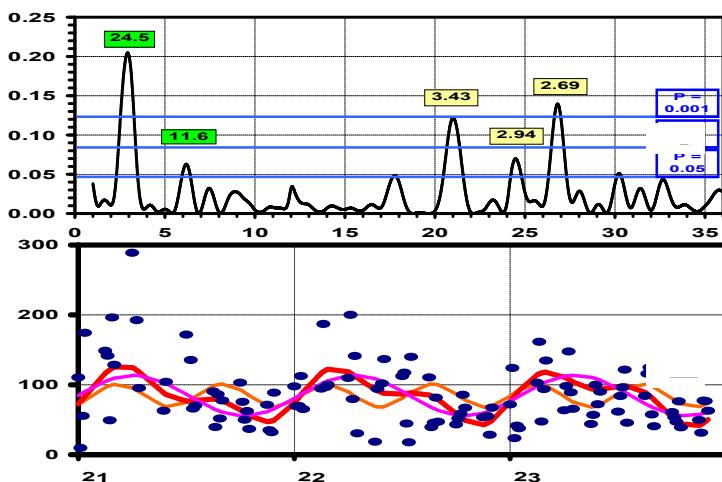


Рис. 21.

Рис. 21. LS-периодограмма циркадианных и ультрадианных колебаний давления в полости левого желудочка сердца у кроликов после пережатия аорты (А) и аппроксимация процесса (Б).

А: по оси абсцисс — частота колебаний (циклов за 72 ч), по оси ординат — мощность колебаний. Над пиками — длительность соответствующих периодов (ч); зелеными метками отмечены пики, принимаемые во внимание, желтыми — ложные. Б: по оси абсцисс — время (календарные числа в сентябре 1984 г.), по оси ординат — давление (мм рт.ст.). Фиолетовая кривая — 24.5-часовой, оранжевая — 11.6-часовой компоненты, красная — ход процесса, воспроизведенный этими компонентами.

Распознать часть ложных пиков спектра позволяет вычисление ординат суперпозиции колебаний. Один из пиков, обычно самый мощный, гипотетически принимают за реально существующий. По его параметрам рассчитывают ординаты синусоидального ритма на всем протяжении временного ряда. Такие же расчеты делают для второго пика, совместимость которого с первым надлежит проверить. Ординаты складывают, так что создается новая кривая, воспроизводящая сумму (суперпозицию) двух периодических колебаний. Для этой кривой определяют сумму остаточных квадратов отклонений (RSS) и сравнивают с общей суммой квадратов отклонений (GSS). Если второй пик ложный, RSS оказывается больше, чем GSS, величина $1 - \text{RSS}/\text{GSS}$ становится отрицательной, что

делает понятие мощности такой суперпозиции абсурдным, и этот пик из спектра исключают. Далее к первому пику подключают третий по мощности и проверяют его совместимость с первым. Таким же образом перебирают все возможные сочетания всех выделенных пиков периодограммы. Теория процедуры описана в [29].

Множественные пики могут появиться в периодограмме также в случаях, когда синусоиды применяются для аппроксимации сигнала, в котором колебания не имеют синусоидальной формы.

Современная теория колебаний во многом опирается на труды Ж.Б. Фурье. Он доказал, что кривая любой формы может быть разложена на сумму синусоид [13]. Действительно, LS-периодограмма при аппроксимации подобных кривых воспроизводит множество составляющих. Чем больше их принимается во внимание при суперпозиции, тем точнее описывается колебание.

Модельные примеры колебаний разной формы и их периодограммы представлены на рис. 22. Слева, на фрагментах А, В и Д представлены импульсы эллипсовидной и пилообразной формы, справа же, на фрагментах Б, Г, Е — их спектры. При непосредственном взгляде на такие спектры вряд ли можно зрительно представить конфигурацию породившего его

колебания, для этого колебание нужно синтезировать, учитывая периоды, амплитуды и фазы всех выделенных составляющих.

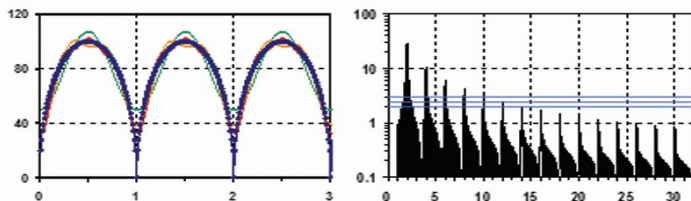
Результаты синтеза колебаний с учетом разного количества учтенных гармоник представлена цветными тонкими линиями на фрагментах А и В. Три первые гармоники описывают эллипсовидный и пилообразный импульсы уже на 94.87 и 99.25%, но лишь на 93.32% - прямоугольный. Кроме построения периодограммы синтез формы сигнала требует и дополнительных вычислительных операций [7]. При этом в сигналах, в конфигурацию которых входят прямолинейные участки, последние воссоздаются как волнообразные.

Подводя итог, можно заключить, что периодограммный анализ, основанный на аппроксимации колебаний синусоидами, позволяет выявлять период ритмических колебаний, но если их форма от синусоидальной отличается, то кроме основного пика порождается много добавочных, чисто формально описывающих форму реальной кривой.

Рис. 22.

А

Б



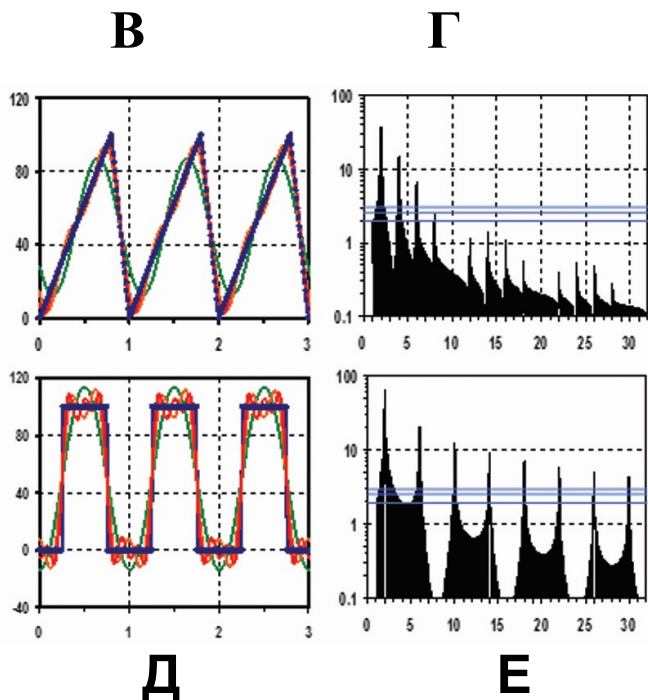


Рис. 22. Периодические импульсы несинусоидальной формы и их аппроксимация синусоидами.

Импульсы: А — эллипсовидные, В — пилообразные, Д — прямоугольные. Спектры импульсов: Б — эллипсовидных, Г — пилообразных, Д — прямоугольных.

По осям абсцисс: А, В, Д — время (усл.ед.), Б, Г, Е — гармоники спектра (фундаментальная длительность периода = 2); по осям ординат — А и В — величина сигнала (усл.ед.), Б и Г — амплитуда гармоник (усл.ед., лог масштаб шкалы).

А, В, Д: синие линии с точками — исходные импульсы, зеленая — первая синусоидальная составляющая спектра, оранжевая — суперпозиция двух составляющих, красная — суперпозиция трех составляющих. Б, Г, Е: синие горизонтальные линии — уровни статистической значимости гармоник (сверху вниз — $P = 0.001, 0.01$ и 0.05).

Если в периодограмме выявлены пики, которые не отвергнуты как ложные, это еще не означает, что колебания с данной частотой происходят в серии наблюдений всё время — от её начала до её окончания. В длинных сериях они могут существовать лишь в течение некоторого ограниченного срока, но в спектре проявляются как самостоятельный пик. Выявить такие особенности позволяет построение скользящих спектров.

4.1.1. Динамика спектров

Когда мы строим спектр временного ряда, то предполагаем, что он на выбранном отрезке времени стационарен, иначе говоря, подразумеваем, что параметры ряда не изменятся или, если изменяются, то не столь значительно, чтобы с ними считаться. Такой условно стационарный ряд называют квазистационарным. Если ряд длинный, то это предположение редко когда оказывается верным [79]. Поэтому возникает необходимость выявить: 1 -- как в длинном ряду его параметры изменяются на протяжении времени, 2 -- выделить стационарные (квазистационарные) участки, если таковые имеются, и 3 -- для выявленных нестационарных участков определить закономерности их изменений.

Для решения этих вопросов во временном ряде выделяют небольшие участки, которые принимают за квазистационарные. Для каждого из них строится спектр, и определяются его параметры. Обычно за начало первого участка (временного окна, интервала анализа) выбирают начало всего ряда. Для этого интервала вычисляют и запоминают параметры спектра. Окно сдвигают по оси времени на некоторый промежуток (сдвиг, инкремент) и в нем параметры спектра вычисляются снова. Процедуру повторяют, пока конец временного окна не достигнет конца всего ряда.

В результате для каждого параметра создается матрица, в которой каждая строка соответствует середине своего временного окна, а каждый столбец — пробному периоду спектра (Таблица 4). В такой матрице каждая отдельно взятая строка позволяет видеть динамику параметра ритма на протяжении всего временного ряда, а каждый отдельно взятый столбец включает сведения о спектре в данном временном окне. Такую матрицу можно визуализировать в трехмерном графике (рис. 23). Графики же, отражающие динамику во времени параметров колебаний какой-либо одной частоты (в столбцах), называют временными срезами [58] (рис. 24).

Важно подчеркнуть, что время начала и конца исходной серии в матрице (и соответственно в графиках, построенных на

её основе) не представлено: оно входит в первый и последний интервалы усреднения, и показатели относятся именно к этой точке — к середине интервала.

Таблица 4. Мощность периодических колебаний разной длительности в разных временных окнах (часть матрицы, полученной при вычислении скользящего спектра толщины древесных колец).

Время	-----Длительность пробных периодов (лет)-----					
	90	88.2353	86.5385	84.9057	83.3333	81.8182
-74	0.0237	0.0295	0.0393	0.0508	0.0615	0.0695
-64	0.0208	0.0247	0.0277	0.0287	0.0277	0.026
-54	0.0191	0.0172	0.0132	0.0085	0.0054	0.0064
-44	0.0201	0.0122	0.0051	0.0019	0.005	0.0152
-34	0.0136	0.0055	0.0006	0.0012	0.0083	0.0213
-24	0.0068	0.0033	0.0043	0.0102	0.0199	0.0318
-14	0.0044	0.0058	0.0113	0.0197	0.029	0.0372
-4	0.006	0.0055	0.0087	0.0142	0.0201	0.0249
6	0.0114	0.0076	0.0064	0.0074	0.0096	0.0117
16	0.0256	0.0211	0.0166	0.0126	0.0095	0.0071
26	0.0283	0.0295	0.03	0.0295	0.028	0.0255
36	0.0256	0.0351	0.0447	0.0526	0.0574	0.0581
46	0.0297	0.0446	0.0586	0.0695	0.0753	0.0752
56	0.0235	0.0386	0.0544	0.0681	0.0776	0.0809

Таблица 4.

Время — середина окна аппроксимации (календарные годы); сдвиг окна аппроксимации — 10 лет.

Спектр, построенный по всему временному ряду, называют глобальным, а вычисленный в последовательно сдвигающихся окнах — скользящим. По оси абсцисс отражается время

наблюдения (середины интервалов), по оси ординат — длительность пробных периодов. Интенсивность процесса представлена разными цветами, либо оттенками серого. Такое изображение подобно географической карте, где ось абсцисс отражает долготу местности, ось ординат — широту, а оттенки поверхности карты — высоту над уровнем моря [73]. В качестве примера на рисунке 23 представлена динамика изменения мощности колебаний по результатам измерения толщины древесных колец секвойи за 2188 лет, по данным. В спектре от 90 до 30 лет выявлены известные цикл Кондратьева и цикл Брюкнера, причем и у того, и у другого частоты и амплитуда колебаний постоянными не были, а изменялись в пределах соответственно от 50 до 70 и от 36 до 45 лет. В цикле Кондратьева наиболее стационарными по периоду были отрезки времени от 425-го до 650-го и от 675-го до 850-го года, за время же от 650-го до 850-го года она сократилась от 63 до 54 лет. К 1250-му году она снова возросла до 63 лет и держалась на этом уровне до 1450-го года. После 1450-го года она стала увеличиваться и к концу наблюдений достигла 70 лет. Изменения амплитуды колебаний длительностью 37.5 года представлены в виде графика серийных срезов на рисунке 24. От начала наблюдений до 200-го года амплитуда цикла непрерывно снижалась, после чего до 700-го года колебания не были

статистическими значимыми. От 700-го до 900-го года они нарастали, но затем снизились и от 1000-го до 1600-го года оставались постоянными (см. рисунок 24).

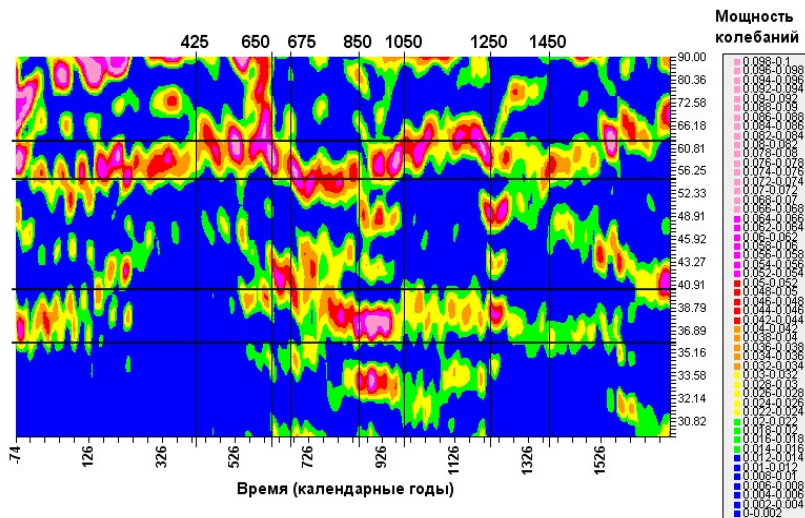


Рис. 23. Скользящий спектр толщины древесных колец секвойи на протяжении 2188 лет.

Длительность временного окна — 400 лет, сдвиг окна — 10 лет, максимальный пробный период — 90, минимальный — 30 лет, шаг итерации пробных периодов — 1.02.

По оси абсцисс — середина временных окон; по оси ординат — длительность периода колебаний. Мощность колебаний представлена цветной шкалой.

Цвета шкалы: синий (до 0.014) — статистически не значимые, зеленый — от 0.014 до 0.022, желтый — от 0.022 до 0.032, оранжевый — от 0.032 до 0.042, красный — от 0.042 до 0.052, фиолетовый — от 0.052 до 0.066, светло-фиолетовый — более 0.066.



Рис. 24.

Рис. 24. Динамика амплитуды колебаний толщины древесных колец на протяжении 2188 лет. Серийные срезы периода колебаний 37.5 года (на частоте цикла Брюкнера).

По оси абсцисс — время, по оси ординат — амплитуда колебаний, тонкие линии границы 95%-ного доверительного интервала.

4.1.2. Модуляция колебаний

И в технических, и, тем более, в природных, в том числе и в живых системах одновременно функционирует много осцилляторов. Они взаимодействуют между собой в разнообразных сочетаниях, образуя управляющие контуры сложных систем [33]. Осцилляторы разных иерархических уровней взаимодействуют в последовательных цепях, на одинаковых же уровнях – параллельно (рисунок 25). Связи на рисунке показаны стрелками. Естественно, что между осцилляторами существуют обратные связи. Разная толщина стрелок на рисунке подчеркивает, что сила связей не одинакова. Кроме того, надо иметь в виду, что они могут устанавливаться не жестко, а могут исчезать и появляться с различной вероятностью.

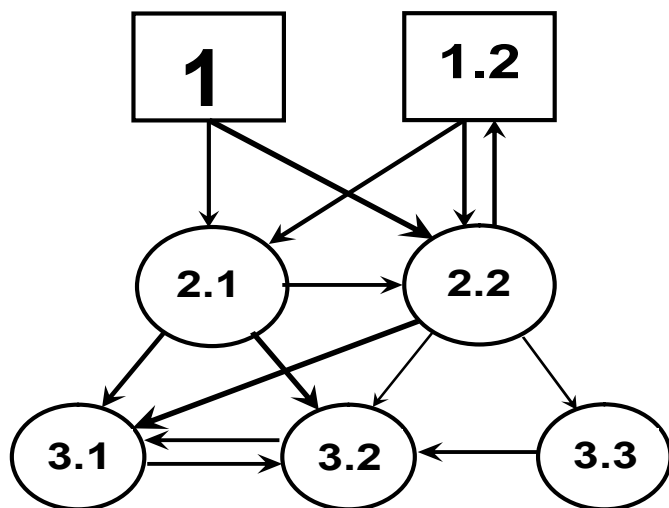


Рис 25.

Рис 25. Взаимодействия осцилляторов (упрощенная схема). 1.2 и 1.2 — природные осцилляторы, внешние по отношению к организму, 2.1 – 3.3 -- внутренние осцилляторы организма.

Первая цифра в индексе осциллятора -- его иерархический уровень в общей системе, вторая -- номер осциллятора данного уровня. Стрелки -- возможные связи. (Источник [22], с изменениями).

Если два осциллятора не взаимодействуют друг с другом, но имеют общий выход, импульсы на выходе не изменяются, а только суммируются. Такое взаимодействие называется суперпозицией. Однако, осциллятор может оказывать влияние на другой, изменяя частоту и/или амплитуду его колебаний. Соответственно эти виды воздействий называют амплитудной и частотной модуляцией. Часто это происходит, если осцилляторы находятся на разных иерархических уровнях системы [25].

Основные взаимодействия представлены на рисунке 26. Он состоит из 4 горизонтальных серий, обозначенных буквам А – Г, а каждая серия включает в себя 3 фрагмента (1 – 3), на которых представлен механизм возникновения сигнала (1), единый (глобальный) спектр всей серии (2) и скользящий спектр (3), отражающий динамику процессов.

Исходные колебания более низкой частоты представлены в левых фрагментах рисунка (А1 – Г1) в их верхних рядах зелеными линиями, исходные колебания более высокой частоты

-- в средних рядах синими линиями, а итоговые сигналы, возникающие на выходе осцилляторной системы, -- в нижних рядах красными линиями.

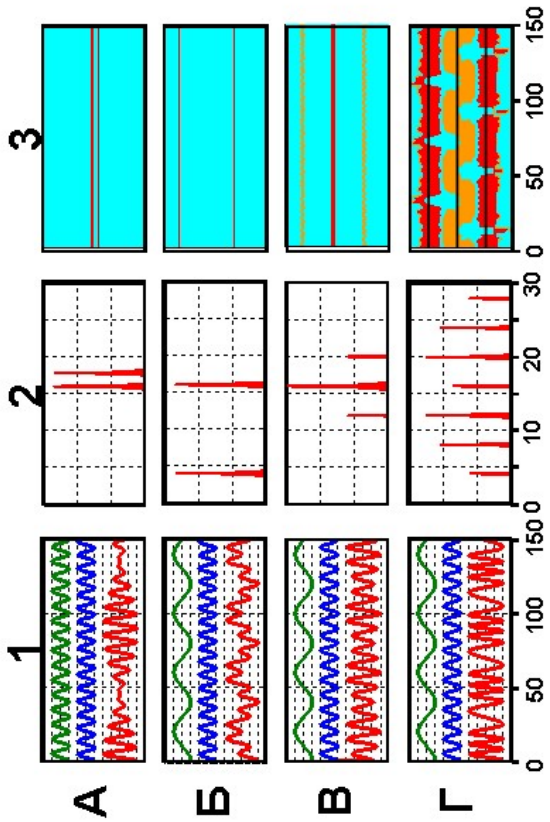


Рис. 26.

Рис. 26. Основные взаимоотношения осцилляторов и их проявления в спектрах (модельные примеры).

А -- суперпозиция колебаний с частотами, различающимися в несколько раз, Б -- суперпозиция колебаний с близкими частотами, В -- амплитудная модуляция, Г -- частотная

модуляция. 1 — конфигурация колебаний (хронограммы), 2 — глобальные спектры, 3 — скользящие спектры.

На хронограммах верхняя линия (зеленая) — колебания с более низкой частотой, средняя линия (синяя) — колебания с более высокой частотой, нижняя линия (красная) — сигнал, возникающий в результате взаимодействия осцилляторов.

По осям абсцисс: на фрагментах 1 и 3 — время (усл. ед.), на фрагменте 2 — частота колебаний (циклы за 160 условных единиц времени); по осям ординат: на фрагментах 1 — величина сигнала, на фрагментах 2 — мощность спектральных компонентов, на фрагментах 3 — длительность периодов.

При суперпозиции (рисунок 26-А и 26-Б), когда связь между осцилляторами отсутствует, амплитуды их колебаний на выходе общей системы суммируются. Если разница частот велика (см. рисунок 26-Б), сложение хорошо заметно, если же частоты близки (см. рис. 26-А), возникают так называемые биения (веретена), когда общий выходной сигнал то затухает до полного исчезновения, то возбуждается.

Более сложные взаимодействия возникают, когда один осциллятор управляет работой второго. Назовем первый ведущим (верхний зеленый ряд), второй — ведомым (средний синий ряд). Как уже было сказано, есть два основных способа такого влияния — воздействовать либо на амплитуду, либо на частоту колебаний ведомого — амплитудная и частотная модуляция [21].

При амплитудной модуляции (см. рисунок 26-В) частота итогового сигнала остается такой же, какой была у ведомого, но амплитуда изменяется с частотой ведущего. Внешне такой сигнал похож на результат суперпозиции (на веретено), и по внешнему виду различить их бывает трудно. При частотной модуляции (см. рисунок 26-Г) меняется не амплитуда ведомого осциллятора, а длина периода колебаний, которые он генерирует, и волны итогового сигнала становятся то более короткими, то более длинными. В более сложных случаях со стороны ведущего осциллятора возможно сочетание и амплитудных, и частотных модулирующих воздействий.

Различать такие сигналы и, следовательно, понять механизм их возникновения позволяет спектральный анализ.

В спектрах сигналов, образовавшихся в результате простого сложения частот, видны два пика, им соответствующих. В модельных примерах исходные колебания имели равные амплитуды, но разную длину волн: в серии А – 10 и 9, в серии Б – 40 и 10 условных единиц. На графиках спектра (см. рисунок 26 А-2 и 26 Б-2) амплитуды отложены по оси ординат, и видно, что высота пиков одинакова (небольшие различия находятся в пределах вычислительной погрешности). Общая мощность итогового сигнала тоже распределяется между пиками поровну. Положение каждого пика точно соответствует частоте

исходных сигналов. В скользящем спектре (см. фрагменты 1 и 2 правой части рисунка 26) отчетливо видны две параллельные линии, расположенные на соответствующих расстояниях друг от друга.

Следует иметь в виду, что для различения спектральных пиков длина временного ряда должна быть такой, чтобы в течение срока наблюдений совершалось целое число колебаний как одного, так и другого осциллятора. Так, чтобы выделить пики в серии А (см. рис. 26) длина ряда не должна быть короче 90.

Обращать внимание на продолжительность наблюдений особенно важно, если предполагается, что при изменении условий существования организма может наступить десинхроноз, когда многие физиологические системы начинают функционировать с различным ритмом, отличающимся от 24 ч (свободнотекущим). Так, если период колебаний одного осциллятора равен 24 ч, а другого – 24.8 ч (что наблюдалось, в частности, при длительном пребывании в пещере без связи с поверхностью [62]), для анализа необходима серия наблюдений не короче $24 \times 24.8 = 595.2$ ч, то есть не менее 25 суток (спелеолог М. Сиффр провел тогда под землей около 2 месяцев).

В случае амплитудной модуляции (см. рисунок 26 В-2) в спектре присутствуют три пика. Центральный соответствует

частоте ведомого сигнала (часто эту частоту называют несущей), по бокам же от него симметрично возникают еще два, но с меньшей амплитудой. Общая мощность всех трех пиков равна мощности модулированного итогового сигнала. В скользящем спектре пику несущей соответствуют горизонтальные линии (см. рисунок 26 В-3): средняя красная линия отражает значительную мощность несущей частоты, боковые же частоты представлены двумя тонкими линиями, параллельными ей; мощность боковых частот ниже, и они показаны оранжевыми линиями.

При частотной модуляции (см. рисунок 26 Г-2) в спектре тоже сохраняется центральный пик, сохраняющий частоту ведомого сигнала, и по несколько боковых пиков по обе стороны от него. Мощность центрального пика, соответствующего несущей частоте, может оказаться при этом ниже мощности боковых.

Если скользящий спектр рассчитан при использовании длинных интервалов (окон) скольжения, то линии близки к прямым. При выборе коротких окон (только раза в 2 – 3 больше, чем длина ведущего периода), то в скользящем спектре линии становятся волнистыми; изгибы центральной выражены при этом наиболее заметно. Длина изгибов отражает частоту ведущих модулирующих колебаний (см. рисунок 26 Г-3).

На основании сказанного, можно сделать вывод, важный для правильной трактовки спектров: если в процессе реальной работы на хронограммах возникают похожие конфигурации кривых, то сопоставление простых и скользящих спектров дает возможность выдвигать предположения о природе связей между осцилляторами, порождающими колебания [69].

Вернемся к рассмотрению явлений модуляции в естественных процессах. На рисунке 23 отчетливо видно, что оба представленных на нем цикла модулированы как частотно, так и амплитудно. Особенно заметно это проявилось в кондратьевском цикле: длительность изменялась в пределах от 53 до 70 лет, мощность же от 0.25 до 0.75 (мощность пропорциональна квадрату амплитуды).

И частотная, и амплитудная модуляция свойственны многим, если не всем, природным процессам. Так, в хорошо известном солнечном цикле продолжительностью около 11 лет цикличность колебаний видна отчетливо при непосредственном наблюдении. Высота колебаний изменялась в широких пределах, то есть была амплитудно модулирована. Анализ глобального спектра выявил признаки не только амплитудной, но и частотной модуляции.

На рисунке 27 представлен спектр чисел Вольфа в диапазоне 64 – 4 лет. В спектре выявился главный пик, соответствующий

длине периода 11.03 и много боковых пиков, что характерно для модуляции. Область основного пика и боковых петель, отражающих модуляции, выделена синей дугой. На фрагменте 27-А мощность колебаний выражена в линейной шкале. Проявления модуляции видны, но из-за больших различий мощности основных и боковых петель не очень отчетливо. Более наглядным изображение становится, если ось абсцисс представить в логарифмическом масштабе (фрагмент 27-Б). Длительность центрального периода колебаний – 11.03 года – как раз соответствует наиболее распространенной оценке длительности солнечных циклов.

Непосредственно к этому центральному пику примыкают два менее мощных боковых, а за ними располагаются следующие с убывающей мощностью. Эта множественность боковых пиков отражает частотную модуляцию солнечного цикла. Действительно, по данным астрономических наблюдений, известны циклы от 8.2 до 15.0 лет. Однако, убывание мощности происходит неравномерно, и на этом фоне проявляются боковые подъемы (отмечены на рисунке как «а» и «б»). Они могут служить признаком амплитудной модуляции. Динамика частоты и амплитуды чисел Вольфа наглядно представлена в скользящем спектре, в котором и частотная, и амплитудная модуляции хорошо различимы (рис. 28).

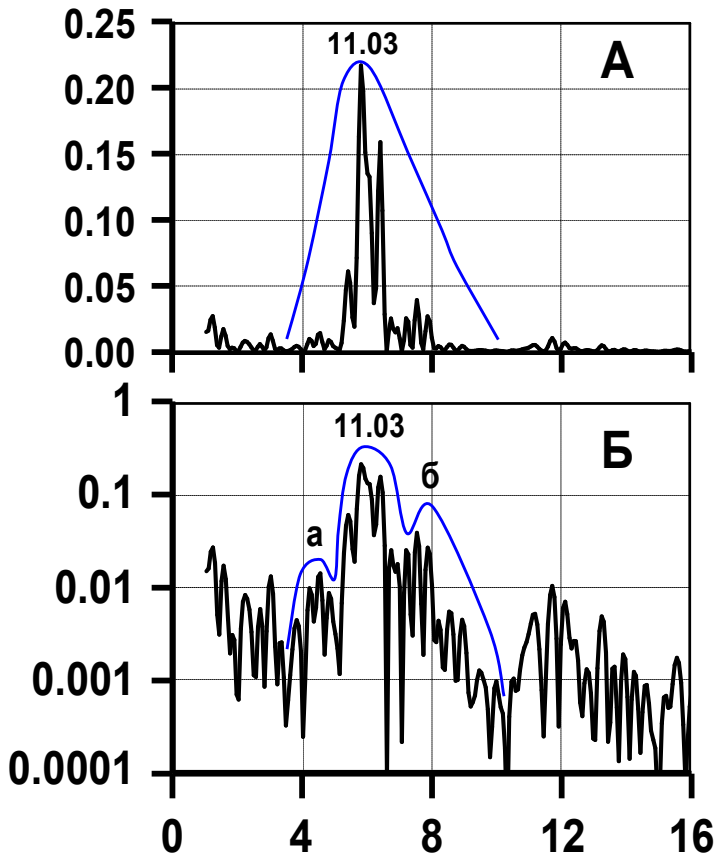


Рис. 27. Спектр чисел Вольфа, выражающих солнечную активность за 250 лет (1749 – 2003 гг).

По осям абсцисс – частота колебаний (циклов за 64 г), по осям ординат – мощность колебаний.

А – ординаты в линейном, Б – в логарифмическом масштабе.

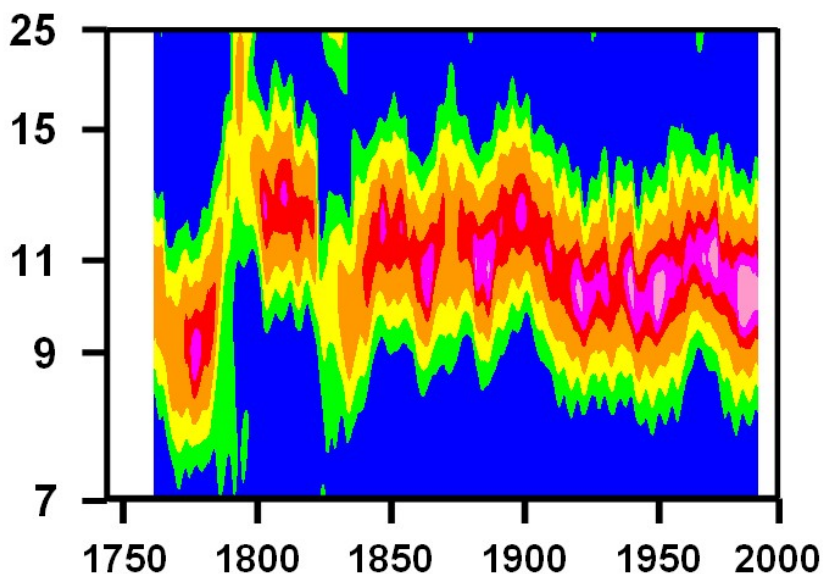


Рис. 28. Скользящий спектр чисел Вольфа, выражающих солнечную активность за 250 лет (1749 – 2003 гг) в диапазоне колебаний 7 – 25 лет.

По оси абсцисс – время (календарные годы), по оси ординат – период колебаний (лет). Мощность колебаний представлена цветной шкалой: синий – до 0.16, зеленый – от 0.16 до 0.30, желтый – от 0.30 до 0.46, оранжевый – от 0.46 до 0.64, красный – от 0.64 до 0.72, фиолетовый – от 0.72 до 0.78, светло-фиолетовый – от 0.78 до 0.86.

При вычислении скользящих спектров очень важен подбор управляющих параметров: начального и конечного пробных

периодов (ширины спектрального окна), длины интервала (ширины окна скольжения) и сдвига окна [80].

На рисунке 29. представлены скользящие спектры чисел Вольфа, построенные при разной длине интервала. По мере того, как окно интервала удлиняется, отрезок времени, на котором показывается график спектра (см. ось абсцисс), становится всё более коротким: с каждой стороны графика пространство сокращается на величину, равную половине окна скольжения. Это происходит потому, что спектр строится для каждого пробного интервала и вычисленные данные относятся к его середине.

По мере увеличения интервала детали спектра сглаживаются, проявления модуляции (и амплитудной, и частотной) становятся всё менее заметными. Следует избегать и чрезмерного уменьшения ширины окна. Если она становится более короткой, чем пробные периоды, в пределах которых вычисляется спектр, возникают искажения в области наиболее длинных периодов (см. рисунок 29-А). Они проявляются в виде чередующихся вертикальных полос.

В скользящих спектрах, так же как и в глобальных, можно распределять чередование пробных периодов в геометрической, гармонической или в арифметической прогрессиях. Соответственно и проработка деталей окажется при этом

различной. На рисунке 30 представлена динамика среднего гидродинамического артериального давления по результатам непрерывного длительного мониторинга.

Скользящие спектры вычислялись с чередованием пробных периодов в диапазоне от 0.6 до 2 сут (14.4 – 48 ч), то есть несколько более широком, чем циркадианный.

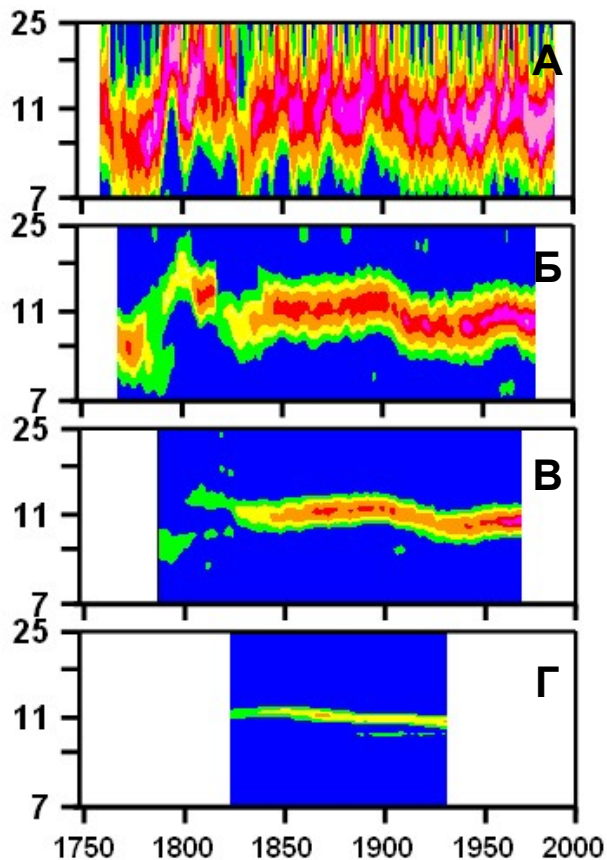


Рис. 29.

Рис. 29. Скользящие спектры чисел Вольфа (1749 – 2003 гг) в диапазоне колебаний 7 – 25 лет, построенные при разной ширине скользящего окна.

Ширина скользящих окон: А – 15, Б – 36, В – 64 и Г – 150 лет. По оси абсцисс – время (календарные годы), по оси ординат – период колебаний (лет). Мощность колебаний представлена цветной шкалой: синий – до 0.16, зеленый – от 0.16 до 0.30, желтый – от 0.30 до 0.46, оранжевый – от 0.46 до 0.64, красный – от 0.64 до 0.72, фиолетовый – от 0.72 до 0.78, светло-фиолетовый – от 0.78 до 0.86.

Видно, что различия между метками с указанием пробных периодов на осях ординат неодинаковы. Различия между представлениями в геометрической (А) и гармонической (Б) прогрессиями в пределах выбранного довольно узкого диапазона при первом взгляде в глаза не бросаются, но отличия при выборе арифметической прогрессии выступают отчетливо.

В скользящих спектрах непосредственно можно видеть амплитудную и частотную модуляции процесса. В глобальных спектрах этой же переменной об этом можно было судить лишь косвенно – по множественности дополнительных пиков периодограммы вокруг основных. В скользящих же спектрах величина амплитуды колебаний представлена разными цветами, и модуляция становится наглядной.

На графиках, где амплитуда максимальна (как гребни горного хребта), точки соединены между собой. Такая операция называется скелетированием. Скелетирующие кривые наглядно представляют изменение частоты колебаний. На рисунке 30 видно, что частота циркадианных колебаний мало изменялась по отношению к основному 24-часовому периоду, но после 29-го декабря колебания стали значительно сильнее, хотя и не выходили за пределы циркадианного диапазона. В этом отразилось изменение образа жизни испытуемого: у него нарушился сон, и он перешел на свободнотекущий режим образа жизни. Свободнотекущий режим состоял в том, что он не ложился спать, пока оставался бодрым и трудоспособным (хотя бы и всю ночь до самого утра), и не вставал по будильнику, а спал до момента естественного пробуждения – иногда до 15 или даже до 18 – 19 ч, то есть весь день до самого вечера.

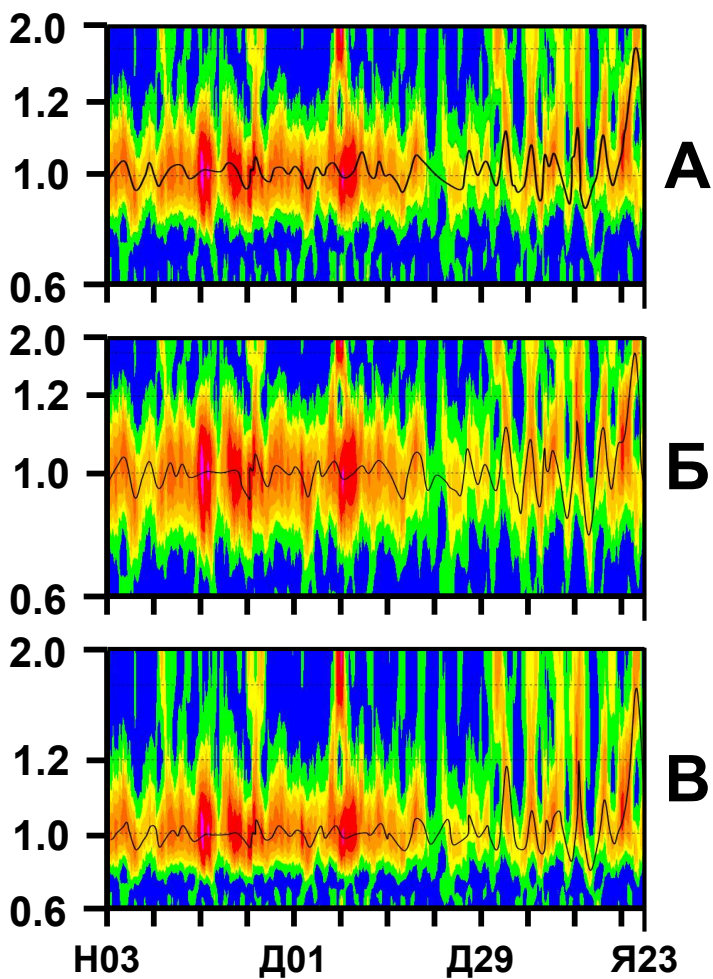


Рис. 30.

Рис. 30. Скользящие спектры среднего гидродинамического артериального давления. Порядок чередования пробных периодов при построении спектров: А – геометрический, Б – гармонический, В – арифметический.

По осям абсцисс – время в 2013-2014 г: Н – ноябрь, Д – Декабрь, Я – Январь, цифры – календарные дни; основные метки расставлены с промежутками в 7 сут и соответствуют воскресеньям. По осям ординат – длительность колебаний (сут).

Черные извитые линии – скелетирующие кривые, соединяющие точки с наибольшей амплитудой.

Амплитуда колебаний (мм рт.ст.) выражена цветом: синий – до 4 (статистически не значимые), зеленый – от 4 до 8, желтый – от 8 до 12, оранжевый – от 12 до 16, красный – от 16 до 20, фиолетовый – от 20 до 24.

4.1.3. Построение глобального спектра по результатам вычисления скользящего спектра

При вычислении скользящего спектра значения каждого параметра (мезора, амплитуды, мощности, вероятности и их погрешности) записываются в отдельные матрицы. Именно такие матрицы отражены графически в рисунках 28, 29 и 30. По столбцам в матрицу записывается время (середина скользящего окна), а по строкам – длительность пробных периодов (возможен и обратный вариант – по столбцам – длительность периодов, по строкам же – середина окна. В каждой матрице средние из суммы значений ее элементов по строкам отражают среднюю величину параметра колебаний данного пробного периода на всем протяжении временного ряда, то есть глобальный спектр параметра. Он получается сильно

сглаженным и отражает наиболее выраженные пики, мелкие же колебания периодограммы игнорируются (рисунок 31).

Если от основания пика провести на скользящий спектр линии (показаны на рисунке 31 пунктиром), окажется ограниченным тот диапазон, в пределах которого совершается частотная модуляция, присущая колебаниям, соответствующим пику. Этот прием позволяет объективно разграничивать диапазоны различных частот между собой (см. подробнее далее). Ранее за границы диапазонов принимались пределы, в которых возможны свободнотекущие колебания в условиях отсутствия внешних синхронизаторов; на основании именно этих опытов Ф. Халбергом были определены границы циркадианного диапазона [66, 61].

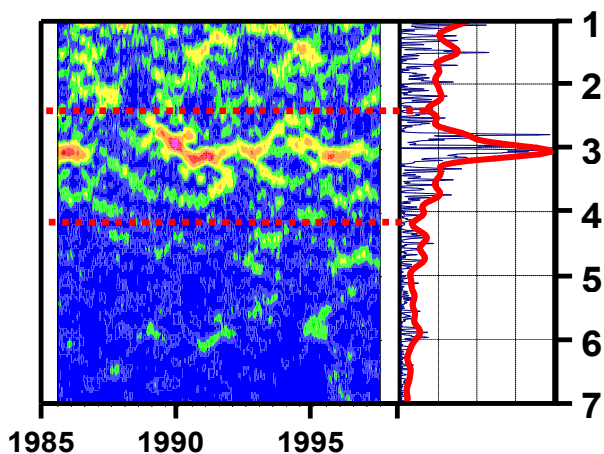


Рис. 31. ВАПР. Спектры солнечной активности (числа Вольфа) в 1095 –1997 гг. в диапазоне колебаний 81 – 11.5715 суток.

Слева – скользящий спектр (длина окна 365.25, сдвиг 12.175 суток, 20 пробных периодов на каждую гармонику). Градации мощности: синий – 0 – 0.0275, зеленый – до 0.065, желтый – до 0.140, оранжевый – до 0.240, красный – до 0.340, фиолетовый – до 0.440.

Справа – глобальные спектры. Синяя линия – при 200 пробных периодах на каждую гармонику, красная – спектр, полученный усреднением по столбцам матрицы скользящего спектра.

По оси абсцисс слева – время (календарные годы), справа – условные единица (не обозначены). По оси ординат – частота (колебаний за 81 сутки).

4.2.1. Особые случаи анализа спектров

Как уже было отмечено ранее временные серии могут быть представлены либо последовательностью регистрации времени, когда произошло событие, либо последовательностью интервалов между событиями. Особенности их обработки состоят в том, что файлы, в которых представлены эти серии, состоят только из одного вектора (имеют только один столбец или строку). В то же время, аналитические программы должны иметь дело с массивами, в которых представлены векторы как абсцисс, так и ординат. Поскольку в первом случае (данные о времени наступления события) ординат в явном виде нет, они должны быть созданы. Во втором случае (промежутки между событиями) имеются значения ординат и должны быть созданы абсциссы.

4.2.2. Анализ рядов, в которых представлено только время возникновения событий

В случае, когда представлена последовательность событий, за ординаты можно выбрать разности времени, то есть длительность промежутков между ними (таблица 5).

Полученные результаты целесообразно отнести ко времени, соответствующему середине промежутка. График такого временного ряда представлен на рисунке 32.

Таблица 5. Построение временного ряда, если имеются сведения только о времени наступления событий

Таблица 5.

Время события	Календарная дата (t)	Дата в серийном формате (t)	Интервалы между событиями и (номера)	Интервал между событиями $t_k - t_{k-1}$	Середина интервала
t_1	01.01.1983	30317	1 – 2	3	30318.5
t_2	04.01.1983	30320	2 – 3	3	30321.5
t_3	07.01.1983	30323	3 – 4	1	30323.5
t_4	08.01.1983	30324	4 – 5	2	30325.0
t_5	10.01.1983	30326	5 – 6	5	30328.5
t_6	15.01.1983	30331	6 – 7	3	30333.5
t_7	18.01.1983	30334	7 – 8	1	30334.5
t_8	19.01.1983	30335			

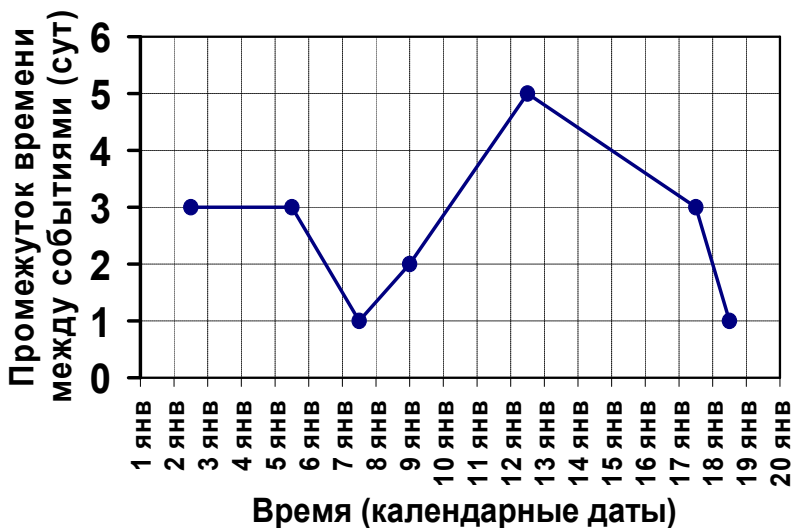


Рис. 32. Модельный ряд, построенный на основании времени регистрации событий.

Данные из таблицы 5.

При построении таких рядов надо особенно строго следить, чтобы имеющийся материал был представлен полностью: если какое-либо событие окажется не учтенным, пропущенным, не зарегистрированным, это будет воспринято как естественный, хотя и очень длительный промежуток времени. При обработке ряда результаты будут искажены.

4.2.3. Анализ рядов, в которых представлены только интервалы между событиями

Ко второму варианту – к рядам, которые создаются на основе регистрации длительности промежутков между событиями, может быть отнесены запись RR-интервалов электрокардиограммы (ЭКГ). В данном случае информация об абсциссах основана на регистрации времени первого сердцебиения, представленного в серии. Последующие абсциссы должны быть вычислены как суммы длительностей предыдущих интервалов – от первого до последующего данного. Необходимые расчеты могут быть предварительно произведены в Excel Microsoft Office (таблица 6)

Таблица 6. Пример расчета данных, необходимых для дальнейших анализов временного ряда RR-интервалов.

Интерва (мсек)	Интервал (сек)	Абсцисса (сек)
744	0.744	0.000
740	0.740	0.744
752	0.752	1.484
760	0.760	2.236
736	0.736	2.996
752	0.752	3.732
756	0.756	4.484
802	0.802	5.240

Непрерывная запись RR-интервалов в течение 8 минут представлена на рисунке 33-А. Такая регистрация позволяет извлечь много полезных сведений, характеризующих сердечную деятельность, которые обычно учитываются при анализе результатов холтеровского мониторирования. Для спектрального же анализа могут быть использованы преобразованные данные (см. таблицу 6).

Деля значение минуты (60 секунд) на величину RR-интервала, можно получить значения частоты сердечных сокращений (ЧСС), каким бы оно было, если бы такая длительность RR-интервала оставалась постоянной. Однако, поскольку они не постоянны, с каждым сокращением сердца изменяется и расчетная ЧСС. Такие значения ЧСС, соответствующие моменту времени, когда произошло данное единичное сокращение миокарда, называют моментальными. Средние величины из моментных ЧСС за одну минуту отражают обычные регистрируемые подсчеты пульса при мануальных медицинских осмотрах.

Моментная ЧСС и средние минутные значения пульса представлены на рисунке 33-Б. Обращаем внимание, что изменчивость средних минутных значений ЧСС заметно меньше, чем изменчивость моментальных. При оценке изменчивости

ЧСС в клинической практике это необходимо иметь в виду и всегда указывать, какие первичные измерения легли в основу расчетов изменчивости.

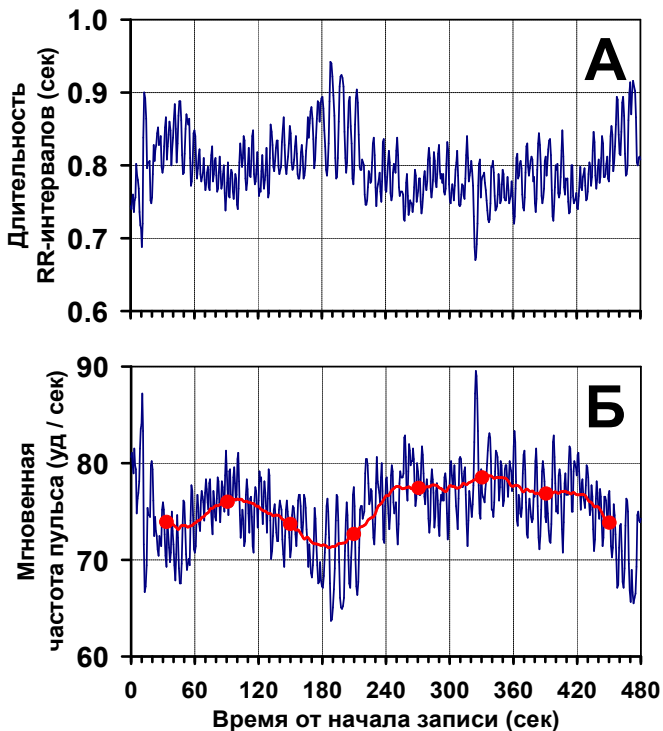


Рис. 33. Запись RR-интервалов (А) и соответствующая им рассчитанная частота сердцебиений (Б).

Синие кривые – данные непосредственных наблюдений. Красная кривая (фрагмент Б) – скользящая средняя, рассчитанная при ширине окна 60 сек. Крупные красные точки

на ней – средние значения частоты сердцебиений за каждую последовательную минуту. По осям абсцисс – время от начала записи (сек), по осям ординат – значения величин. Первичные данные получены при регистрации ЭКГ у здорового испытуемого-женщины в покое лежа.

При расчете периодограммы диапазон пробных периодов целесообразно выбирать, исходя из длины ряда (488 секунд) и средней величины интервала (798 мсек). Кратчайший пробный период примем равным 2.5 интервала, чтобы не включать в расчеты частоту Найквиста. За наибольший пробный период примем длину ряда, имея, однако, в виду, что оценивать параметры периодических колебаниях можно лишь в случаях, если их длина не превышает половины ряда. Итак, полный диапазон спектра составит 1995 мсек (~2 сек) – 488 сек. Пробные периоды рассчитаем так, чтобы каждый анализ охватывал 16 гармоник. Диапазоны выберем так, чтобы они перекрывали друг друга. Таким образом, 1-й диапазон включит периоды от 2 до 48 сек, 2-й – от 12 до 192 и 3-й – от 48 до 768 сек. Пробные периоды в каждом диапазоне построим в гармонической последовательности. Результаты представлены на рисунке 34.

По сторонам от наибольших пиков, занимающих в каждом случае центральную позицию, сосредоточено много добавочных. Это свидетельствует о наличии как частотной, так и

амплитудной модуляции. Потому был построен и скользящий спектр (рисунок 35, левая часть).

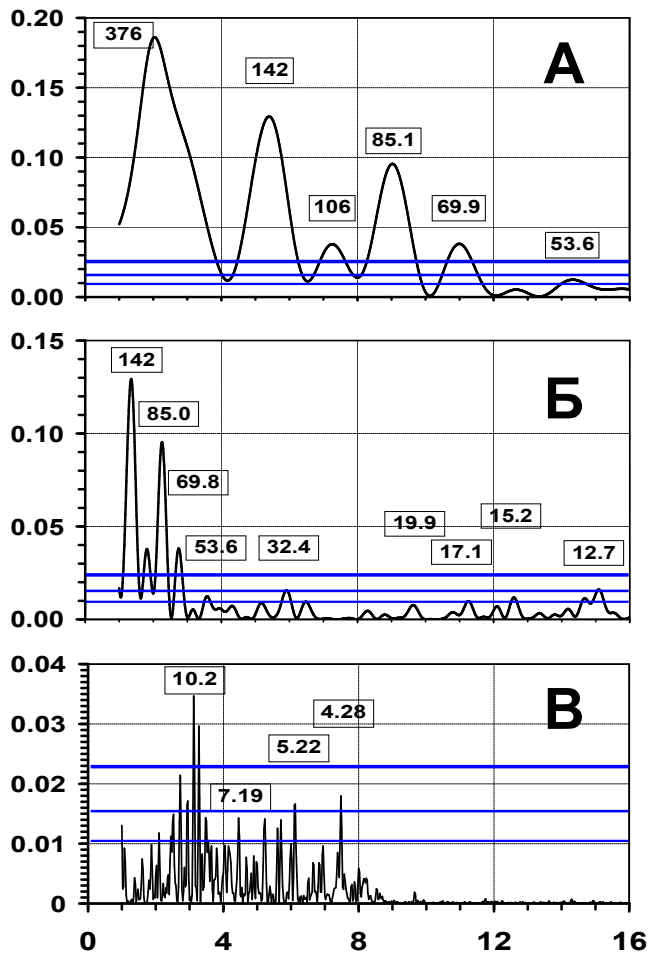


Рис. 34. Периодограммы записи RR-интервалов.

Диапазоны: А – от 768 до 48, Б – от 192 до 12, В – от 48 до 3 сек.

По осям абсцисс – частоты по отношению к фундаментальным периодам каждого диапазона. По осям ординат – мощность спектральных составляющих.

В рамках – значения основных спектральных пиков периодограмм (длительность колебаний, сек). Синие горизонтальные линии – уровни значимости Р (0.001, 0.01 и 0.05). Испытуемый К., женщина 40 лет.

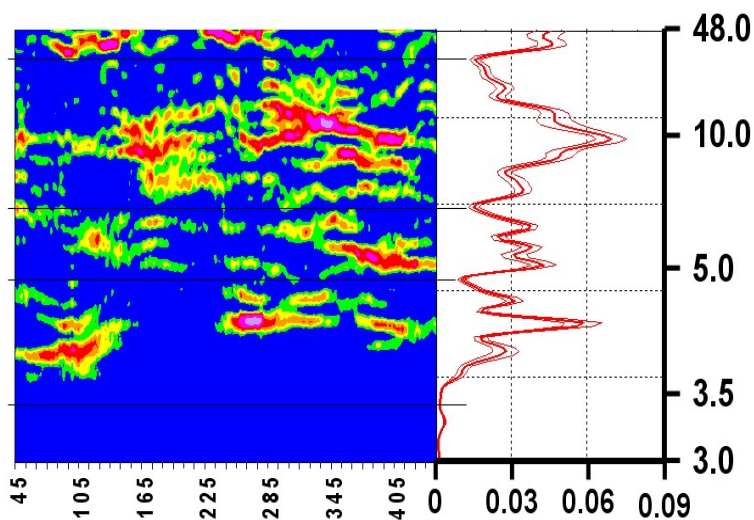


Рис. 35. Спектры RR-интервалов.

Скользящий спектр (слева): По оси абсцисс – время (сек от начала регистрации ЭЭГ). Мощность колебаний отображена цветом: синий – до 0.03 (статистически не значимые колебания), зеленый – до 0.05, желтый – до 0.075, оранжевый – до 0.1, красный – до 0.145, фиолетовый – до 0.21, светло-фиолетовый – до 0.28 сек.

Глобальный спектр (справа): по оси абсцисс – мощность спектральных составляющих.

По оси ординат (общая для обеих частей рисунка) – длительность колебаний (сек).

Центральная красная кривая – спектральная плотность, боковые красные линии – ее 95% -ный доверительный интервал. Штриховые горизонтальные линии – сетка, соответствующая гармоникам фундаментального 48-секундного периода. Черные горизонтальные линии, общие для обеих частей рисунка – естественные разграничители диапазонов.

Рисунок 35 представляет собой комбинацию спектров: скользящего и глобального.

4.3. Диапазоны колебаний

Модуляция колебаний, о которой упоминалось выше, в скользящем спектре отчетливо видна. Снова обратим внимание, что волны колебаний не заполняют хаотически все пространство, а лежат разграничено, как бы в отдельных диапазонах, не переходящих друг в друга.

Между диапазонами статистически значимых колебаний нет. Эти границы на рисунке выделены черными горизонтальными тонкими линиями. В границах каждого диапазона колебания изменяют свою частоту, меняется и их амплитуда (мощность). Колебания в пределах каждого диапазона совершаются вокруг

его центральной части, чем ближе к границам, тем колебания становятся менее мощными и встречаются реже. Через границы колебания не проникают.

Глобальный спектр (справа) имеет пики и спады. Пики соответствуют центральным частям диапазонов, спады – их границам. Общий диапазон глобального спектра на этом рисунке соответствует таковому на рисунке 34-В, но спектральная плотность сильно сглажена. Пики здесь отражают суммарную мощность на соответствующих частотах скользящего спектра. Признаки модуляции в таком глобальном спектре стерты, косвенно об этом позволяет судить широкое основание выделенных пиков. Такое сглаживание создает общую картину распределения мощности процесса.

Распределение мощности колебаний по диапазонам может отражать структуру хронома, так как в каждом диапазоне источником колебаний может служить свой осциллятор [70].

Итак, комбинация скользящего и глобального спектров позволяет определять, в каких пределах совершаются колебания процесса с учетом их частотной модуляции. В этих пределах волны как бы разграничены друг от друга. Они редко выходят за присущие им границы и, тем более, меняют диапазон полностью.

В каждом диапазоне волны внешне сходны, если границы спектра не отмечены, сказать, какова их длина, невозможно. Общая структура совокупности диапазонов организована, таким образом, по фрактальному принципу, а, следовательно, понятие фрактальности непременно должно быть включено и в определение хронома.

Многие диапазоны биологических ритмов известны давно. В качестве основных выделяют центральные циркадианные и лежащие рядом с ним ультра – и инфрадианные колебания [46, 63].

Границы диапазонов определялись, в основном, эмпирически, без тщательных повторных проверок и обоснования. Так, границы циркадианного диапазона, как мы уже указывали ранее, были предложены Ф.Халбергом на основании единственного опыта: в группе ослепленных мышей периодичность их активности перестала быть синхронизированной и колебалась в пределах 20 – 28 ч [50, 61, 66].

В настоящее время, когда спектральному анализу подвергается всё большее число разнообразных процессов, объективное обоснование границ диапазонов становится одной из насущных задач хронобиологии.

4.4. Несинусоидальные колебания

Синусоидальные колебания описывают исключительно автономные идеализированные процессы, не отдающие энергии во внешнюю среду и не получающие ее извне. В природе такие явления невозможны, а идеализация процесса далеко не всегда оправданна и правомочна. В реальном мире все процессы взаимодействуют и обмениваются энергией. Добавочный импульс, полученный системой извне, изменяет скорость движения и, следовательно, его траекторию. Если движение изначально было синусоидальным, оно перестает быть таковым, и колебания изменяют форму.

Время (фазы цикла), когда приток энергии изменяется, можно установить, вычислив скорости и ускорения (первую и вторую производные) процесса на протяжении цикла. Применительно к физическим процессам это полностью соответствует законам Ньютона: фаза начала ускорения соответствует времени приложения силы, изменяющей скорость.

Приведем пример несинусоидального импульса (рисунок 3б). Он построен как два сопряженных полуовала с разной величиной длинных осей. Момент времени, когда один из них сменяет другой, то есть когда изменяются закономерности, управляющие процессом, визуально определяется весьма нечетко. Кривые же,

отражающие скорость, и, тем более, ускорение процесса выявляют этот момент весьма точно.

Напомним, что обычно естественные импульсы (сигналы), которые встречаются в природе, зашумлены. Форма колебаний и определение их параметров возможны только после выделения сигнала из шума. Это – первостепенная задача анализа любых временных рядов.

Рис. 36. Процесс, его скорость и ускорение (сверху - вниз). По оси абсцисс – градусы цикла, по осям ординат – значения этих характеристик на разных фазах цикла.

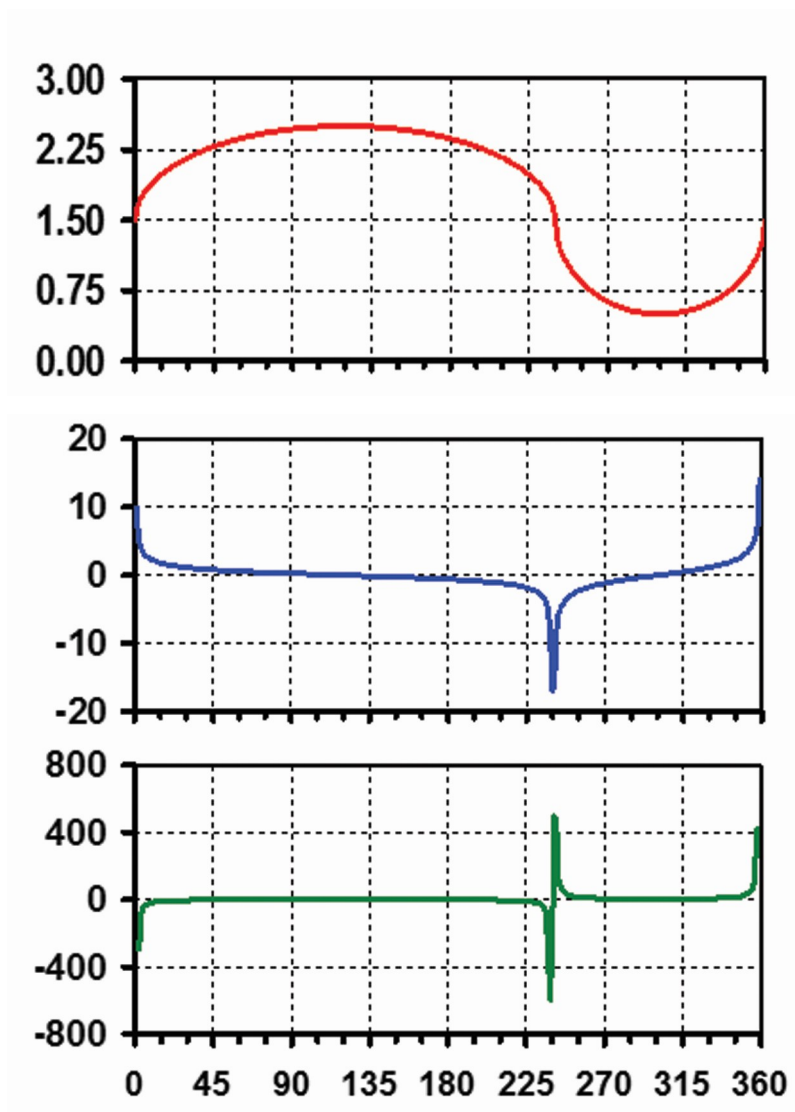


Рис. 36.

4.4.1. Построение периодограммы для выявления спектра несинусоидальных колебаний

Как уже отмечалось, выявить регулярные импульсы (ритм) во временном ряде можно, прибегнув к построению периодограммы. Под этим подразумевается построение функционала, где в качестве независимой переменной выступает период колебаний, а в качестве зависимой – один из параметров, характеризующих эти колебания. Чаще всего в качестве такого параметра выбирают мощность полезного сигнала, но могут быть использованы и/или амплитуда и какая-либо фаза (напр. акрофаза в случае аппроксимации сигнала синусоидой).

При анализе формы несинусоидального сигнала также сначала строится периодограмма, но эта процедура имеет свои особенности: первоначальный ряд разбивается на отрезки, совпадающие по длине с применяемыми пробными периодами. Каждая абсцисса делится на эту величину, целая часть отбрасывается и оставляется только дробная. В результате абсцисса каждой точки ряда становится равной фазе пробного цикла. Такой новый ряд и его график называют плексограммой (рис. 37). По сути дела, этот способ представляет собой применение метода наложенных эпох [51], где за точку отсчета эпохи принимается начало пробного цикла.

На рис 37 слева представлен модельный ряд, представляющий собой три последовательных колебания. Пробный период каждого из них – 360 единиц. После разбиения этого ряда на участки длиной 360 единиц каждый (см. левый фрагмент), возникает возможность выразить положение каждой точки на шкале абсцисс (ее фазу) в градусах цикла. В приведенном примере фазы наблюдений в первом цикле не совпадают с фазами в последующих. Наблюдения, относящиеся к разным циклам, выделены разным цветом. Если все наблюдения ранжировать, исходя из фазы цикла, они совместятся (сплетутся) и выявят ход сигнала с деталями, которые не были видны до совмещения (см. правый фрагмент рисунка).

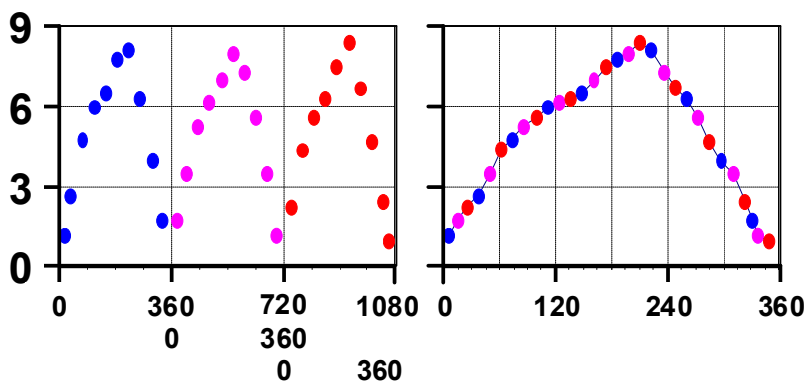


Рис. 37. Принцип построения плексограммы по заданной длине периода. Слева – исходный ряд, справа – плексограмма.

При разной длине пробного периода (τ_{tr}) вид плексограммы меняется (рис 38).

На рисунке 38-А представлено 8 последовательных повторений зашумленного пилообразного сигнала. Сплошная линия представляет собой импульс с размахом 100 условных единиц и с отношением длинного и короткого плеч 3:1. Длительность одиночного сигнала принята за 100. Вид плексограммы (см. рис. 38-Б – 38-Д) наиболее точно отражает замаскированный шумом сигнал, когда τ_{tr} оказывается равным периоду колебаний модели (см. рис. 38-Г).

Качество аппроксимации оценивается коэффициентом детерминации η^2 . Когда плексограмма лучше всего отражает форму сигнала, значение η^2 максимально.

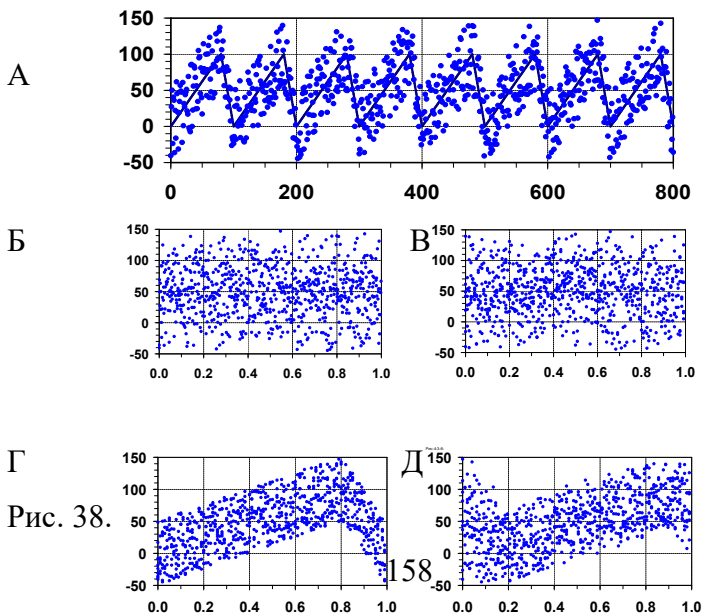


Рис. 38.

Рис. 38. Построение плексограммы с использованием разных пробных периодов.

А – исходный ряд, Б – плексограмма по периоду 267, В – 150, Г – 100, Д – 97.

При практическом применении метода первый пробный период τ_{tr-1} , соответственно которому будут строиться аппроксимация и рассчитываться ее параметры, выбирают так, чтобы иметь возможность оценивать параметры сигнала статистически, то есть предусмотреть, по крайней мере, 3 повторения; следовательно, длина τ_{tr-1} выбирается как $T / 3$, в нашем примере как $800 / 3 = 266.67$.

Определяющим параметром являются длина участка сглаживания. Длина участка соответствует моментальной частоте сигнала в данной фазе. Поэтому, чем короче участок сглаживания, тем больше деталей профиля сигнала будет сохранено. Вместе с тем, форма колебаний при этом не обязательно должна быть синусоидальной. Таким фильтром может быть успешно аппроксимированна даже и прямая линия (третий и четвертый коэффициенты уравнений станут равны нулю). При практической работе выбирают и устанавливают длину участка сглаживания в зависимости от того, какие детали профиля следует сохранить.

Качество аппроксимации на данном пробном периоде определяется по обычной формуле как доля полезной мощности: $\eta^2 = 1 - \text{RSS}/\text{GSS}$. Значение η^2 для данного пробного периода запоминается, назначается новый более короткий пробный период, и процедура повторяется. Самый короткий пробный период не может быть назначен меньшим, чем три интервала между наблюдениями. В нашем модельном примере разность между временем последующих наблюдений равна 1.0, следовательно, минимальный $\tau_{\text{проб}} = 3.0$. Плексограммы модельного ряда при пробных периодах 100 и 97 приведены на рис. 4.3-В и 4.3-Г.

Так же как и при анализе синусоидальных колебаний, периодограмма образована всеми значениями пробных периодов и отражает соответствующие им параметры ритма. Кривая периодограммы представляет собой чередование понижений и подъемов. Наиболее высокий из них соответствует наиболее вероятной длине колебаний, присутствующих в исходном ряду (рис. 39).

Недостатком описанного способа построения периодограммы является появление ложных пиков при назначении пробных периодов, более длинных, чем реально существующие колебания. Такие пробные периоды кратны истинным. Действительно, если временной ряд содержит несколько

повторяющихся колебаний (см. рисунок 38-А), то пики почти одинаковой высоты возникнут в периодограмме при сложении ряда и в 2, и в 4, и в 8 раз. Только последний из них будет истинным, соответствующим длительности реально существующего одиночного сигнала.

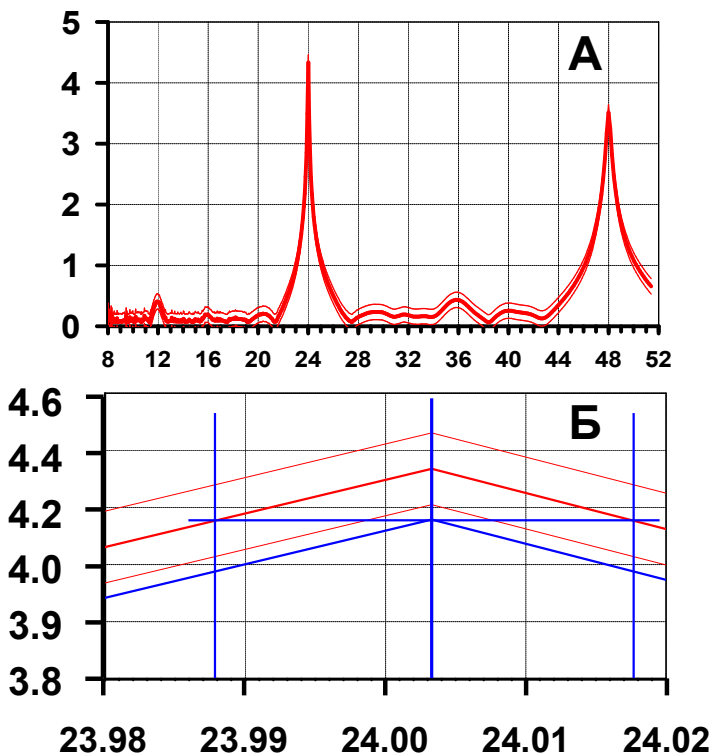


Рис. 39. Периодограмма (Π) пилообразного импульса, полученная при анализе плексограмм.

А – Π циркадианного, а также ультра- и инфрадианного диапазонов; Б – вершина циркадианного пика. По осям абсцисс –

длина пробных периодов (τ), по осям ординат – мощность сигнала (z -преобразование Фишера). Красные линии: средняя – мощность сигнала, верхняя и нижняя – доверительные границы ($P=0,001$). Синяя линия, образующая угол с вершиной, соответствующей пику, – ориентир для определения доверительных границ периода, соответствующего пику. Синие прямые линии, перпендикулярные осям графика, – вспомогательные построения для определения границ периода.

4.4.2. Сравнение периодограмм, построенных разными методами

Периодограмма, как было показано ранее, предназначена для выявления регулярных колебаний (ритма) во временном ряду. Применяют разные способы построения периодограмм, преимущества и недостатки которых представлены в работах R. Refinetti [75, 76], из них два описаны в данной работе. И тот, и другой способ порождают ложные пики в высокочастотной области, а построение плексограмм – также и в низкочастотной. Поэтому для более точного решения вопроса о существовании ритма целесообразно построить обе периодограммы и выбрать те пики, которые являются в них общими. Окончательный выбор пиков спектра целесообразно произвести после аппроксимации формы сигнала.

4.4.3. Аппроксимация формы несинусоидального сигнала

После того, как наилучший период выбран, плексограмму аппроксимируют. Для этой цели удобен скользящий полином 3-го порядка (модифицированный фильтр Савицкого – Голе [78]): он хорошо описывает простейшие синусоидальные колебания, имеющие ту же длину периода, что и длина участка сглаживания. В результате высокочастотные колебания (включая шум) отфильтровываются. Предполагается, что монотонного тренда в процессе нет, а если он и был, то удален.

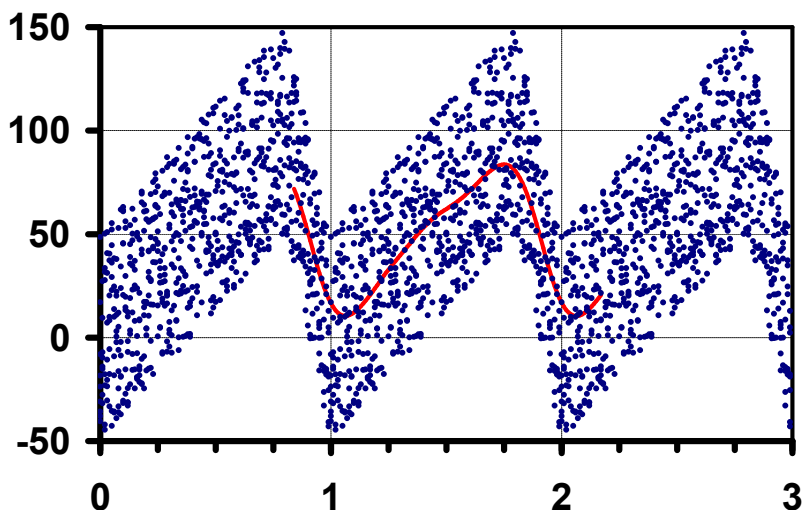


Рис. 40. Утроение плексограммы после выбора периода, обеспечивающего наименьшую остаточную сумму квадратов.

Синие точки – отдельные измерения, красная кривая – результаты аппроксимации утроенной плексограммы.

По оси абсцисс – последовательные циклы, по оси ординат – величины процесса (усл. ед.). был, то удален. Если исходить из

того, что мы имеем дело с замкнутым циклом, то его величина в начале должна быть равной величине в конце. Чисто технически это достигается тем, что ряд утраивается: точно такие же данные добавляются (наращиваются) до и после него (рис. 40). Это необходимо, чтобы не потерять информацию на концах ряда при его последующей аппроксимации.

4.5. Описание формы сигнала

После того, как сигнал выделен, его необходимо описать. Это возможно, если количественно оценить его параметры. Описание синусоидального сигнала было дано ранее, но для сигналов более сложной формы оно не подходит.

Описание реального сигнала, независимое от его формы, может быть дано с помощью оценки положения его характерных точек. Каждая из них определяется в системе прямоугольных координат временем ее наступления (фазой цикла) и величиной процесса в этот момент. Выбор таких точек связан с видом конкретного сигнала. Проиллюстрируем это на примере электрокардиограммы (ЭКГ) и суточного профиля АД. В записи электрического потенциала сердца в типичной ЭЭГ выделяют характерные зубцы, измеряя их величину и время между их появлением (рис. 41).

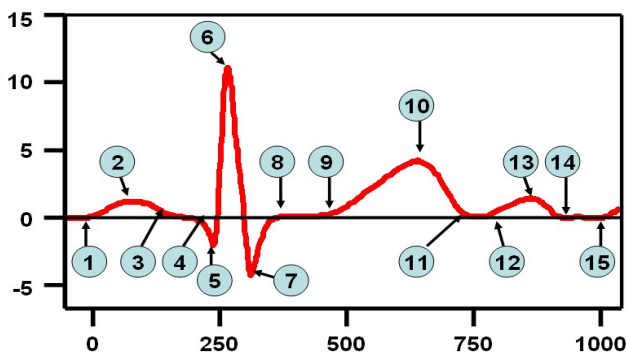


Рис. 41. Электрокардиограмма сердечного цикла (схема) и его характерные точки.

Горизонтальная черная линия – изоэлектрическая линия. 1 – начало зубца P, 2 – вершина зубца P, 3 – конец зубца P, 4 – начало зубца Q, 5 – конец зубца Q, 6 – зубец R, 7 – зубец S, 8 – конец зубца S, 9 – начало зубца T, 10 – вершина зубца T, 11 – конец зубца T, 12 – начало волны U, 13 – подъем волны U, 14 – конец волны U, 15 – конец сердечного цикла (начало нового зубца P). По оси абсцисс – время (мсек), по оси ординат – потенциал (мВ). (Источник [21]).

Изменения электрического потенциала оценивают по отношению к нейтральной (изоэлектрической) линии (уровень). Характерными точками являются начало, вершина и конец зубца P, начало и вершина зубца Q, вершина зубца R, вершина и конец зубца S, начало, вершина и конец зубца T, начало, вершина и конец волны U и небольшой отрезок до начала нового зубца P – 14 точек. Вторичные характеристики, которые

отражают сущность физиологических процессов, рассчитывают на основании положения этих точек в цикле (их фаз) и величины их потенциала. Так, интервал PQ от точки 1 до точки 5 позволяет определить время проведения импульса от синусового узла до сократительного миокарда.

В качестве более простого случая может быть приведен суточный профиль артериального давления (рис. 42).

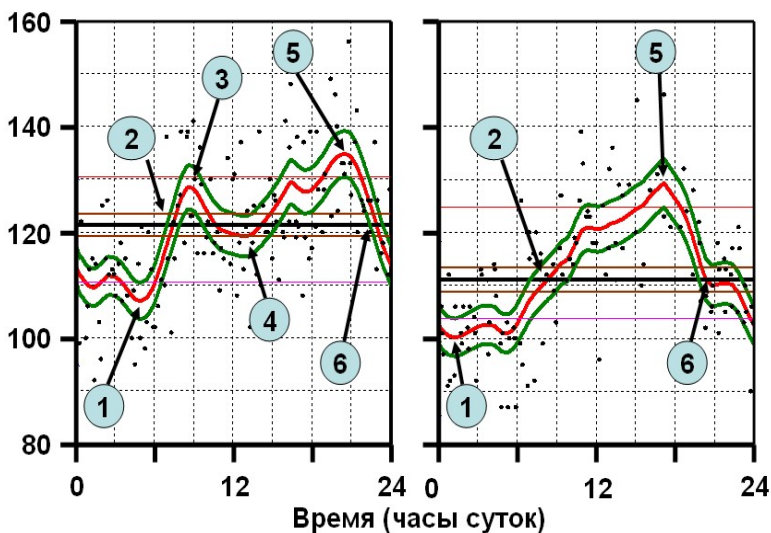


Рис 42. Профили систолического артериального давления (САД) и их характерные точки.

Профили построены по результатам 3-суточного мониторингирования прибором ВРlab-3 (Фирма «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия) после обработки результатов

программой FORM [19, 68]. Черные точки – результаты конкретных замеров прибора. Красная линия – суточный ход САД, аппроксимированный с сохранением 8-часовых компонентов ритма, зеленые линии – его 95%-ные доверительные границы.

Горизонтальные черные линии – среднесуточный уровень САД, горизонтальные коричневые линии – его 95%-ные доверительные границы.

Красная тонкая горизонтальная линия – уровень отсечки статистически значимых ординат вершины. Фиолетовая тонкая горизонтальная линия – уровень отсечки статистически значимых ординат дна. (Источник [45]).

При описании профиля АД определяются, по крайней мере, следующие характеристики сигнала:

1 – средний уровень, 2 – максимальное и минимальное значения исходных данных, 3 – время их появления, 4 – размах исходных данных, 5 – величину пика и спада (максимальное и минимальное значения аппроксимирующей кривой), 6 – фазу их наступления (время суток, если период равен 24 ч), 7 – размах аппроксимирующих значений, 8 – величину дополнительных промежуточных подъемов и понижений между спадом и пиком, 9 – их статистическую значимость, 10 – фазу их появления, 11 – доверительные границы (коридор) аппроксимирующих значений среднего уровня, а также абсцисс и ординат пика, спада и промежуточных подъемов и снижений (при заданной статистической значимости), 12 – коэффициент детерминации,

оценку качества аппроксимации в целом, 13 – скорость процесса на разных фазах цикла, 14 – ускорения процесса на разных фазах цикла.

Поскольку анализ профиля АД имеет практическое значение, поясним некоторые термины, используемые при его описании (по [68]).

1. Термин «УРОВЕНЬ» представляет собой наиболее общее понятие для обозначения любой горизонтальной плоскости или линии по отношению к некоей точке отсчета. Он понятен любому человеку независимо от его профессии или математической и статистической подготовленности. Таким образом, термин «средний уровень» целесообразно использовать как обозначение величины, вокруг которой совершаются колебания (сравн. «уровень моря»). В зависимости от подхода за средний уровень может приниматься средние (арифметическое, геометрическое или гармоническое) или медиана; для косинусоидальной аппроксимации было предложено понятие «мезор» (от англ. MESOR – Midline Estimating Statistic of Rhythm) [60].

Поскольку предлагаемый в настоящем сообщении метод моделирования формы сигнала не основывается на тригонометрической аппроксимации, термин «мезор» не может быть использован в принципе. Использование термина «средняя

величина» отражает метод расчета и может быть применен при любом его способе независимо от специфики вычислений. Понятие «средняя величина» также часто используется для обозначения параметра нормального распределения, но ординаты периодических сигналов по такому закону не распределяются; поэтому лучше избегать и такого определения.

4, 7 — под РАЗМАХОМ колебания понимается разность между максимумом и минимумом временного ряда (как исходного, так и аппроксимированного). Соответственно при косинусоидальной аппроксимации пользуются термином «двойная амплитуда». Кстати, строго говоря, термин «амплитуда» в хронобиологии приложим только к аппроксимированным данным.

5. Термины «ПИК» и «СПАД» соответствуют НАИбольшей и НАИменьшей точкам аппроксимации. Эти точки для аппроксимирующей кривой уникальны, профиль колебания может иметь только по одному пику и спаду. Поэтому применительно к одной кривой их нельзя применять во множественном числе. Иногда для обозначения высшей точки используют термин «гребень» (англ. «Crest»), однако последний более подходит для обозначения некоего удлиненного объекта, напр. для последовательности высших точек трехмерного изображения (сравн. «горный пик» и «горный гребень (хребет)»).

6. ФАЗЫ пика и спада описывают их положение в цикле (относительно некоей точки отсчета). Они могут быть выражены в радианах или, градусах цикла, а, если длительность его равна 24ч, - в единицах времени (напр., ч: мин). Параллелями для косинусоидной аппроксимации служат «акрофаза» для единичного косинора и «ортофаза» для суперпозиции нескольких синусоидальных гармоник.

8. ПОДЪЕМЫ и Понижения процесса – это промежуточные возрастания и уменьшения его между спадом и пиком на восходящем склоне и между пиком и спадом на нисходящем. При их наличии ход процесса на склонах не монотонен, а имеются дополнительные экстремумы (главными являются пик и спад). Их следует принимать во внимание, если ординаты соседних экстремумов различаются статистически значимо. Если таких различий нет, целесообразно говорить не о подъеме или понижении, а об увеличении и уменьшении.

13. ОЦЕНКА АППРОКСИМАЦИИ КАК ЦЕЛОГО (ее добротность) определяется вероятностью отвержения модели, использованной для описания профиля сигнала. Она рассчитывается путем сравнения исходных данных и аппроксимированных ординат с помощью F-критерия. Практически для этого удобно пользоваться пакетом Excel (Main Menu – Service – Data Analysis – Regression).

14, 15. Моделирование профиля сигнала позволяет рассчитать первую и вторую конечные разности, соответствующие производным, характеризующие скорости и ускорения процесса на различных фазах цикла (см. рисунок 36). В механических системах ускорение меняется, когда к движущемуся телу прилагается какая-либо сила. Если такой силы нет, скорость остается постоянной, а само ускорение равно нулю. Если некая сила увеличивает скорость, ускорение становится положительным, в противоположном случае – отрицательным.

Применительно к биологическим процессам, появление положительного ускорения может свидетельствовать о том, что некие физиологические механизмы начинают стимулировать процесс. Если ускорение становится отрицательным, это может означать, что некие причины начинают процесс тормозить.

В качестве примера приводим аппроксимацию суточного профиля САД (рисунок 42). Оно измерялось монитором в течение 3 суток. По данным регистрации была построена плексограмма с периодом 24 ч и наблюдения аппроксимированы полиномом 3-ей степени в скользящем окне, длина которого составляла 0.3 длины всего периода. Для аппроксимирующей кривой, т.е. для суточного профиля, и для всего массива данных были вычислены границы 95%-ного доверительных коридоров.

Поскольку в клинической практике широко используются средние дневные и ночные значения процессов, они также были определены с доверительными границами по данным дневника пациента, где отмечалось время отхода ко сну и пробуждения. Соответственно суточному профилю, становится возможным вычислить скорость изменения и ускорение САД (см. пример далее, рис. 47).

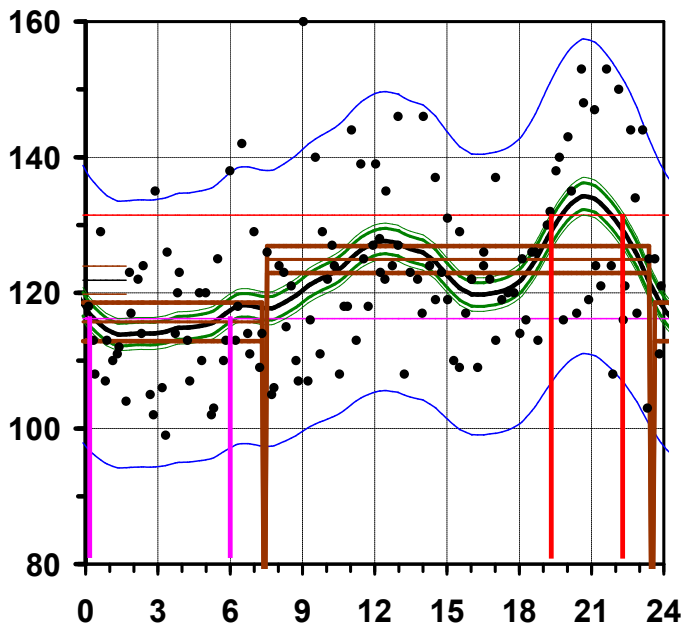


Рис. 42. Суточный профиль САД.

По оси абсцисс – время суток, по оси ординат – САД (мм рт.ст.).

Точки – исходные наблюдения (плексограмма), черная кривая – аппроксимация суточного профиля, зеленая конгруэнтные им кривые – 95% -ные доверительные границы аппроксимации; синие линии – 95% -ные доверительные границы вариант измерений, красная горизонтальная линия – уровень границы пика, фиолетовая горизонтальная линия – уровень границы спада, Вертикальные красные и фиолетовые линии – доверительные границы времени пика и спада.

Горизонтальные коричневые линии – средние ночной и дневной уровни и их 95%-ные доверительные интервалы, вертикальные коричневые линии – границы времени сна и бодрствования. Горизонтальные короткие отрезки в левой части графика – средний суточный уровень и его доверительные границы.

Один из алгоритмов определения доверительных границ пиков был предложен Д. Марквардтом [71] и основан на разложении синусоидальной функции в ряд Тейлора, но, так как точность вычислений обеспечивается до 2 десятичных знаков, склоны пиков не должны быть очень острыми.

Принцип определения доверительных границ фаз цикла, предложенный К. Бингхемом, представлен на рисунке 43. По отношению к аппроксимирующей кривой рассчитываются стандартные ошибки ее ординат. Исходя из этого, по отношению к пику вычисляется величина, при которой ординаты начинают отличаться от него с заданной вероятностью (показано двойными вертикальными стрелками). На этом уровне проводится ЛИНИЯ ОТСЕЧКИ, параллельная оси абсцисс и

пересекающая склоны пика. Абсциссы пересечений соответствуют доверительным границам фазы пика. От этих точек к оси абсцисс проводятся вертикальные линии.

Идея такого принципа была описана применительно к периодограммам для расчета доверительных границ длительности периодов колебаний; С. Bingham et al. [48, 47] использовали для этой цели F-критерий, использовать t-критерий после z-преобразования, по Фишеру, предложили В.П. Карп и Г.С. Катинас [15].

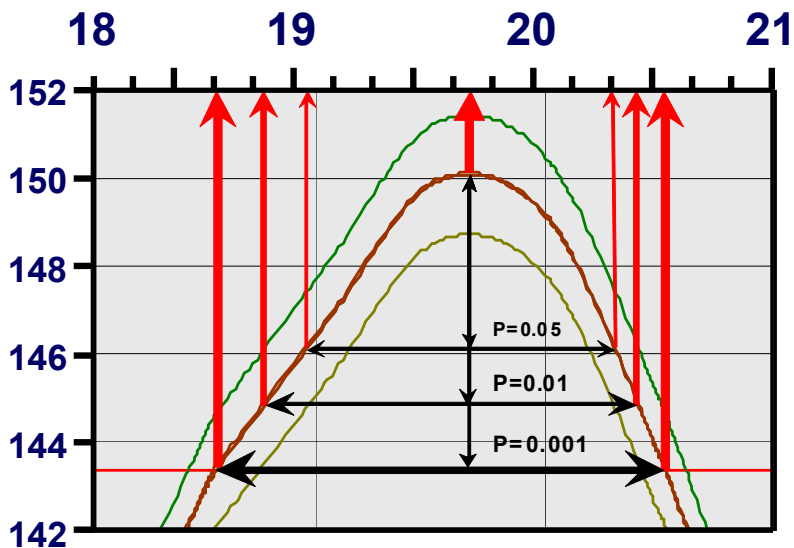


Рис. 43.

Рис. 43. Принцип расчета доверительных границ продолжительности пика, по [14].

Коричневая кривая – пик периодограммы, конгруэнтные зеленые – её доверительные границы. Центральная красная стрелка соответствует вершине пика, боковые – доверительным границам при разных значениях P .

По оси абсцисс – длительность периода (τ), по оси ординат – амплитуда колебаний (усл. ед.).

(Источник [17]).

Возможность расчета скоростей и ускорений после аппроксимации формы волны несинусоидальным сигналом была проверена в модельных примерах. Результаты анализа пилообразного сигнала представлены на рисунке 44-А. Для аппроксимации сигнала (представлен мелкими синими точками) были использованы программа FORM (зеленая кривая), причем понадобился лишь один расчет для получения результата. Для воспроизведения сигнала суммой синусоид понадобилось 4 гармоники (красная кривая). Результаты первой их них отличались от исходного сигнала лишь на небольших участках, где менялось направление плеч пилообразного сигнала, результаты же второй – на всех отрезках цикла, образуя волнообразные изгибы.

См. рис. 44 А – исходный сигнал – мелкие синие точки. Результаты аппроксимации: программой FORM – зеленая кривая, синусоидами (4 гармоники) – красная кривая.

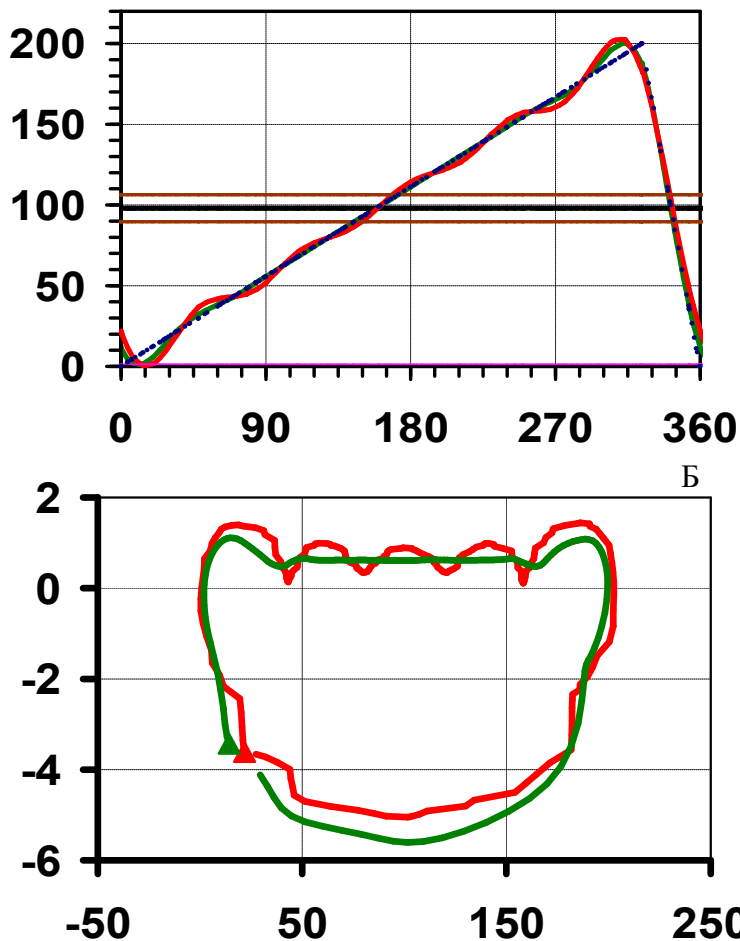


Рис.44. Аппроксимации пилообразного сигнала программой FORM и синусоидами. По оси абсцисс – градусы цикла, по оси ординат – величина процесса (усл. ед.). Б – фазовые портреты того же импульса. Зеленая линия соответствует аппроксимации формы сигнала построением плексограммы, красная – синусоидальной аппроксимации 4 гармониками

фундаментального периода. По оси абсцисс – величина процесса, по оси ординат – его скорость.

При решении вопроса о выборе модели удобно пользоваться построением так называемых фазовых портретов (рисунок 44-Б). Фазовый портрет представляет собой график, на котором по оси абсцисс откладывается величина процесса, а по оси ординат – его первая производная, то есть скорость. Если скорость процесса на протяжении некоторой части цикла не меняется, на фазовом портрете воспроизводится прямая линия (см. зеленую кривую в верхней части графика). В то же время, даже незначительные колебания скорости при таком построении подчеркиваются (см. красную кривую на том же участке). При выборе модели более «простому» графику отдается предпочтение.

Более сложные сигналы имеют и сложный, трудный для восприятия и трактовки спектр, и более сложные фазовые портреты при воспроизведении суммой синусоид. Анализ, однако, значительно упрощается при использовании программы FORM.

На рисунке 45-А представлен модельный сигнал, представляющий собой сумму прямоугольного импульса с длиной периода 1 и двух пилообразных импульсов с периодами 0.5 усл. ед.. На рисунке 45-Б показаны результаты выявления

формы сигнала с использованием двух способов: при помощи программы FORM и путем суперпозиции 8 статистически значимых гармоник спектра (см. рисунок 45-В). Общая длина ряда составляла 8 усл. ед. После анализов в обоих случаях мощность сигнала реконструировалась до 96.8 %.

Даже визуально первая из кривых отражает форму исходного сигнала более адекватно, чем вторая.

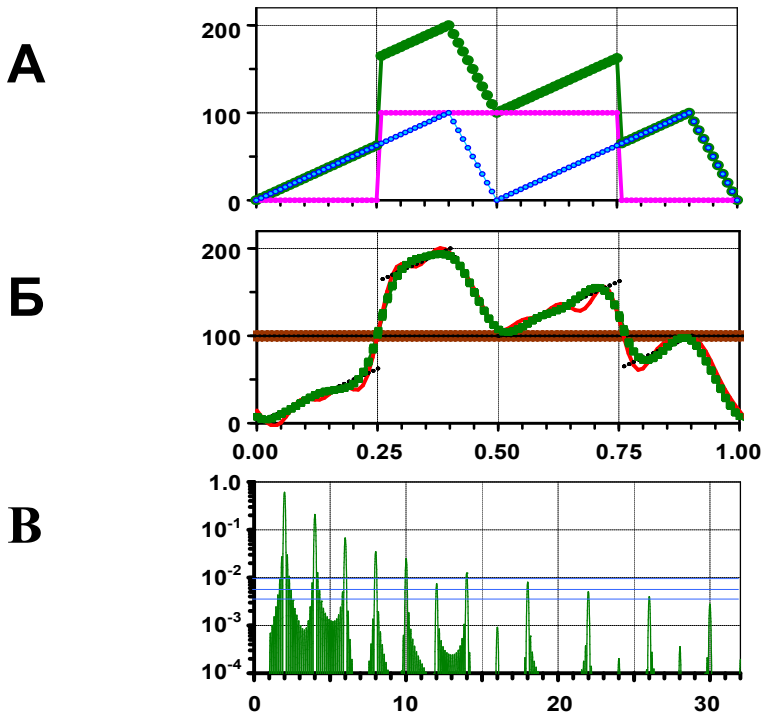


Рис. 45. Результаты анализа модельного сигнала, представляющего собой суперпозицию прямоугольного и пилообразных импульсов с разной длиной периодов.

А – исходные сигналы (фиолетовая и синяя кривые) и их суперпозиция (зеленая кривая).

Б – Реконструкция формы суперпозиции сигналов.

Зеленая кривая – с помощью программы FORM, красная – путем суперпозиции 8 статистически значимых синусоидальных гармоник; черная и коричневые горизонтальные линии – средний уровень и его доверительные 95%-ные границы.

По осям абсцисс на фрагментах А и Б – фазы цикла, длительность которого принята за 1; по осям ординат – величина сигнала (усл. ед.).

В – Спектр сигнала.

По оси абсцисс – гармоники фундаментальной частоты, принятой за 2; по оси ординат – мощность гармоник (лог-шкала).

Синие горизонтальные линии – уровни значимости гармоник (сверху вниз при порогах вероятности 0.001, 0.01 и 0.05).

Очень наглядно преимущества алгоритма «FORM» по сравнению с тригонометрической аппроксимацией выявляют графики ускорений (рисунок 46). Всплески, совпадающие с экстремумами и отсутствие флуктуаций вдоль прямолинейной части сигнала характерны для первого способа, второму же присущи явные флуктуации вдоль прямолинейного участка. Отклонения на экстремумах при втором способе слабее.

Именно наличие ровных, а не волнообразных участков в контуре формы сигнала свидетельствует о том, что он представляет собой не комбинацию искусственно подобранных синусоид, а отражает колебания, реально существующие.

Примечание к рис. 46.

Зеленые кривые – при аппроксимации сигнала скользящим полиномом 3-го порядка, красные – при аппроксимации синусоидами

По осям абсцисс – фазы цикла (градусы), по осям ординат – скорость (усл.ед./градус, А), ускорение (усл.ед./градус², Б).

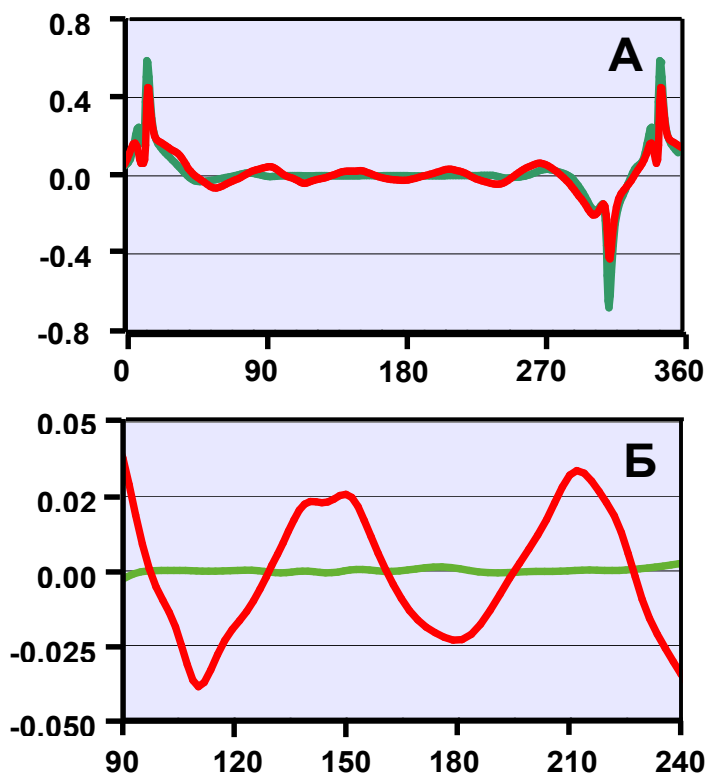


Рис. 46. Скорость (А) и ускорение (Б) на разных фазах пилообразного сигнала.

4.6. Прикладное значение анализа формы сигнала (на примере суточного профиля артериального давления)

В механических системах ускорение меняется, когда к движущемуся телу прилагается какая-либо сила. Если такой силы нет, скорость остается постоянной, а ускорение равно нулю. Если некая сила увеличивает скорость, ускорение становится положительным, в противоположном случае – отрицательным. Для изменения хода процесса изначально необходимо изменить ускорение, только вследствие этого изменится скорость, что и повлечет за собой изменение величины (интенсивности) процесса как такового. Именно роль ускорения является первичной и определяющей. Для того, чтобы создать ускорение, необходим приток энергии.

В повседневной жизни эту цепочку причин и следствий можно сравнить с тактикой вождения автомобиля. Если водитель хочет, чтобы его автомобиль не врезался в препятствие и не сломался бы, надо снизить скорость движения, но это достигается не непосредственно, а путем уменьшения подачи горючего, а если водитель спохватывается, когда скорость уже велика, он может разбить машину, и ему срочно приходится включать тормоза. Если же он знает, что так разгоняться не следует, он постарается заблаговременно снизить подачу

топлива и не допустить излишнего ускорения автомобиля. Эффект будет тем же, но, если больших скоростей удастся избежать, износ машины – меньше,

При изучении аналогия не столь прямая. В физиологических явлениях изменения скорости процессов происходят под влиянием не механических сил, а в результате включения регулирующих импульсов (нервных или химических – гормональных). Появление положительного ускорения в таких случаях может свидетельствовать о том, что некие физиологические механизмы начинают стимулировать процесс: в ответ на приложение соответствующих управляющих импульсов возрастет скорость физиологического процесса, и, в результате будет достигнут более быстрый и/или более сильный ответ. Поэтому знание фаз цикла, когда ускорение становится положительным, имеет и практическое значение: определяется время, когда действие физиологических регуляторных механизмов начинает усиливаться. Следовательно, вычислив вторую производную изучаемого процесса (его ускорение), мы получаем возможность определять время (фазу цикла), когда включаются и выключаются регуляторные механизмы и воздействовать на них именно в эти моменты (если это нужно, скажем, в лечебных целях) [20].

По аналогии, чтобы снизить проявления функциональной активности, необходимо уменьшить величину предшествующего ускорения. Этого можно достигнуть применением лекарственных средств. Следовательно, лечебные воздействия надо прилагать не к тому моменту, когда процесс достиг вершины своего развития, и не к моменту, когда перед этим возрастает скорость его изменений, а тогда, когда ускоряющие импульсы только появляются, то есть когда не первая, а именно вторая производная процесса становится положительной. Пожар надо тушить не тогда, когда он уже разгорелся и дом запылал, а тогда, когда стала тлеть первая искра. Так, если, например, АД чрезмерно поднимается в некоторое время суток, и его надо снизить, напрашивается необходимость уменьшить скорость его предшествующего нарастания. Однако, поскольку скорость является лишь следствием и проявлением действия некоей силы, надо повлиять не на скорость, как таковую, а именно на силу, стимулирующую скорость, ослабить или предотвратить именно ее появление. Иначе говоря, воздействовать на скорость непосредственно мы не можем, а надо воздействовать на ускорение.

Надо не тогда пытаться снижать АД, когда оно уже достигает чрезмерных величин на пике суточной кривой, а оптимизировать контроль его целевого уровня, обеспечивая пик концентрации

лечебного препарата к моменту, когда именно ускорение, а не скорость становятся положительными, то есть тогда, когда процесс только ещё начинает развиваться в неблагоприятном направлении [20]. Именно для этого и надо знать истинный детальный (а не усредненный дневной и ночной) суточный профиль АД и, соответственно, распределение ускорений по фазам цикла (по времени суток).

Проиллюстрируем это конкретным примером.

При выявлении значительного повторяющегося повышения АД (рис. 47-А) препарат назначался таким образом, чтобы максимум действия лекарственного средства было по возможности синхронизировано точкой, где ускорение АД (то есть его вторая производная) становится положительным, то есть когда у конкретного пациента интегральная сумма движущих сил, приводящих к изменению уровня АД, начинает действовать. Этот момент мы предлагаем называть точкой роста. Синхронизация фармакокинетических свойств антигипертензивных препаратов именно с точками роста АД является, исходя из изложенной концепции, наиболее эффективным способом оптимального контроля его уровня.

На рисунке 47-Б видно (см. оранжевые стрелки), что наибольшие значения САД наблюдались у пациента около 15 до 21 ч. Особенно большой скачок скорости повышения АД

предшествовал моменту пробуждения. Скорость возрастала также и между 19 – 21 часами. Было решено направить усилия по снижению АД на начало ускорения, вызвавшего первый подъем. Предшествующий ему подъем скорости пришелся на 3 ч, а начало ускорения – на 23 – 24 ч. Исходя из этих данных, прием лекарственного препарата (альбарел 1 мг) для предотвращения утреннего пика САД был назначен на 22 - 23 ч. Контрольное мониторирование выявило успешность такого подхода: значения АД на всем протяжении суток редко стали превосходить целевые значения (140 мм рт.ст).

Конечно, анализ скорости и ускорения физиологического процесса не может выявить конкретных ветвей, цепей и/или петель прямых и обратных связей системы и взаимодействия элементов в сложнейшей системе, но даже в таком случае становится возможным выбор времени, когда медицинские вмешательства могут оказаться наиболее эффективными.

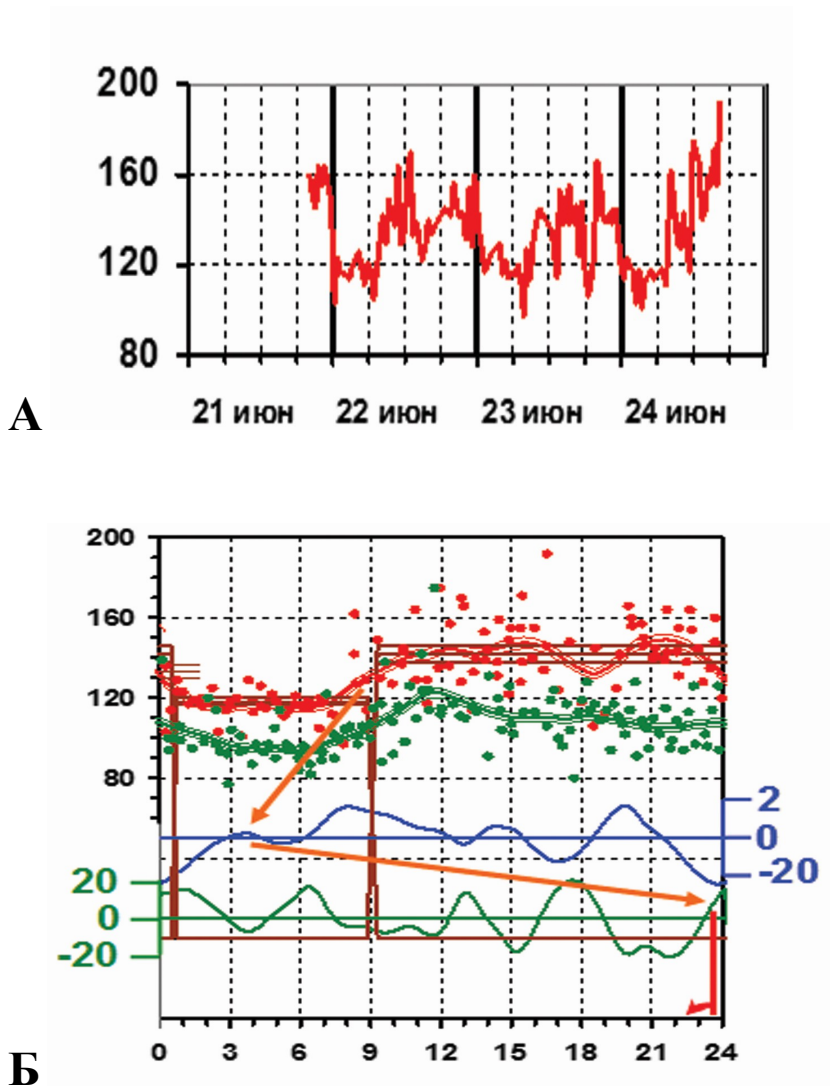


Рис. 47. Подбор времени приема лекарств на основании анализа суточного профиля САД.

А -- исходная запись САД монитором ВРLab-3 (Петр Телегин, Нижний Новгород, Россия) в течение 3 суток с интервалами 30 минут. Б – суточный профиль сигнала, его скорость и ускорение. А: по оси абсцисс – время (календарные даты). По оси ординат –САД (мм рт.ст.). Б: по оси абсцисс – время суток (ч), по осям ординат – слева сверху САД (черные цифры, мм рт.ст.), слева снизу – ускорение (мм рт.ст./ч²), справа – скорость (мм рт.ст./ч).

Точки – исходные наблюдения (плексограмма), красная и зеленая толстые кривые – аппроксимация суточного профиля до и после лечения, конгруэнтные им кривые – 95%-ные доверительные границы аппроксимации; синяя горизонтальная линия – нулевой уровень скорости, синяя толстая кривая – скорость до лечения, зеленая горизонтальная линия

– нулевой уровень ускорения, зеленая толстая кривая – ускорение до лечения (кривые, служащие ориентирами для подбора времени приема лекарств). Горизонтальные коричневые линии – средние ночной и дневной уровни и их 95% -ные доверительные интервалы, вертикальные коричневые линии – границы времени сна и бодрствования. Оранжевые стрелки указывают на максимум скорости и начало ускорения, вызвавших скачкообразный подъем суточного профиля.

ГЛАВА 5. ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ.

Основными источниками терминов послужили публикации Г. С. Катинаса, С.М.Чибисова, Ф. Халберга, В. М. Алпатова и Н. Л. Асланяна [1, 3, 17, 45, 46, 57, 59, 67].

В данном издании список терминов дополнен, а некоторые формулировки уточнены. Формулировки терминов, принадлежащие авторам данного издания, специально не оговорены, заимствованные же из других источников отмечены литературными ссылками, а если их оригинальная формулировка была изменена, в ссылках это также указано.

Акрофаза — фаза цикла, когда значение переменной (например, какого-либо физиологического или биохимического показателя, такого как ЧСС или содержания креатинина в крови), рассчитанной путем однокомпонентной синусоидальной аппроксимации, максимально. Не рекомендуется пользоваться термином «акрофаза» при аппроксимации данных иным

способом, например, путем суперпозиции нескольких гармоник или путем аппроксимации скользящими полиномами, а также применительно ко времени максимального значения непосредственных наблюдений. См. ортофаза и фаза пика.

Амплитуда — отклонение максимума функции, рассчитанной путем однокомпонентной синусоидальной аппроксимации, от мезора. Не рекомендуется пользоваться термином «амплитуда» при аппроксимации данных иным способом, например, путем суперпозиции нескольких гармоник или путем аппроксимации скользящими полиномами, а также применительно к максимальному значению непосредственных наблюдений. См. магнитуда и пик.

Аритмия — отклонение (статистически значимое) частоты ритма от его обычных значений. Различают брадиритмию и тахиритмию.

Батифаза — фаза цикла, когда значение функции, рассчитанной путем однокомпонентной синусоидальной аппроксимации, минимально. Не рекомендуется пользоваться термином «батифаза» применительно ко времени минимального значения непосредственных наблюдений, а также при аппроксимации данных иным способом, например, путем суперпозиции нескольких гармоник (хотя специального термина, подобного ортофазе, не предложено). Минимум значения

функций, аппроксимированных скользящими полиномами, можно называть спадом.

Биения (Б) — одна из форм колебаний, при которых сигнал то усиливается, то затухает. Б возникают, если осцилляторы взаимно независимы. По форме сигнала не всегда легко отличить Б от амплитудной модуляции. Этому способствует спектральный анализ.

Брадиритмия — замедление частоты ритма. Внешний дисхронизм (не путать с понятием «десихроноз»!) возникает между внешними ритмическими факторами (среды) и ритмами организма. К ним, например, относятся изменения, возникающие при пересечении часовых поясов при трансмеридианальных перелетах.

Внутренний дисхронизм (не путать с понятием «десихроноз»!) возникает между биологическими ритмами организма. Чаще всего — при беспорядочном режиме сна и бодрствования, труда и отдыха и при патологических процессах, а при отсутствии явных нозологических изменений может служить признаком преморбидных состояний.

Впадина (В) — такое понижение функции между ее повышениями, когда величина процесса отличается от соседних участков кривой статистически значимо («локальный минимум», с точки зрения математики). В характеризуется величиной и

временем наступления (фазой цикла, если процесс цикличен), для которых рассчитываются доверительные интервалы. Наиболее глубокую впадину называют спадом.

Временная структура организма — см. хроном.

Временной ряд — последовательность измерений, каждое из которых сделано в определенное время. Если интервалы между измерениями одинаковы (равноотстоящие), ряд называют регулярным, ряд с неравноотстоящими наблюдениями называют нерегулярным.

Время пика — см. фаза пика.

Время подъема — см. фаза подъема.

Выброс (случайный) — значение единичного наблюдения, отличающееся от среднего арифметического (или от величины тренда) более чем на некоторую критическую величину. Последняя устанавливается с учетом природы процесса и вероятности принадлежности к совокупности данных. Она выражается чаще всего в стандартных отклонениях (SD) от среднего. В стационарных рядах из дальнейшей обработки обычно исключают наблюдения, отстоящие от среднего на 3 SD, однако это правило не абсолютно, и критическое значение должно назначаться на основе экспертной оценки. В нестационарных рядах анализируют иные характеристики (см. текст статьи).

Гиперкимия — увеличение величины размаха (амплитуды) в цикле по сравнению с его величиной при эуритмии.

Гипокимия — уменьшение величины размаха (амплитуды) в цикле по сравнению с его величиной при эуритмии.

Гребень — термин, который иногда используют для обозначения высшей точки кривой. Однако он более подходит для обозначения некоего удлиненного объекта, например, для последовательности высших точек трехмерного изображения (сравн. «горный пик» и «горный гребень (хребет)»); соответственно термин может быть применен при описании скользящих спектров.

Двойная амплитуда — термин, приложимый только к синусоидальной аппроксимации колебаний с использованием единственной гармоники. Разность между максимумом и минимумом. См. Размах.

Десинхронизация — процесс утраты взаимного совпадения частот колебаний разных осцилляторов, в результате которого ранее совпадавшие частоты перестают быть одинаковыми.

Десинхроноз (Д) — патологическое состояние организма, когда нарушена координация ритмов различных компонентов хронома. Д — состояние внутреннего дисхронизма, сопровождающееся проявлениями патологических состояний.

Диапазон ритмов (Д) — полоса частот, в пределах которых совершаются колебания, чьи периоды не выходят за границы этой полосы. Выделение Д сложилось по мере исследования ритмов разных частот (исторически): эмпирически определялись пределы, за которые частота наблюдаемых колебаний не заходила. Поэтому границы несколько условны. Так, у наиболее изученного циркадианного Д (20 – 28 ч) они были определены Ф. Халбергом на основании наблюдений свободнотекущих околосуточных ритмов у мышей в условиях депривации света [67].

Диппер — вечерний хронотип артериального давления человека, когда вечерние значения АД выше ночных и утренних.

Дисхронизм (Д) — обозначение состояния ранее синхронизированных осцилляторов после исчезновения синхронизации. Десинхронизм может быть внешним и внутренним.

Длина волны (ДВ) — время от начала до завершения колебания. В оптике для обозначения ДВ служит буква λ (греч. лямбда), в теории колебаний и хронобиологии – τ (греч. тау) или T (лат).

Длительность (длина) периода колебаний (цикла) — см. длина волны.

Жаворонок — утренний хронотип человека.

Задатчик времени (ЗВ) (по [1]) — периодически изменяющийся внешний фактор, «сигнал времени», вынуждающая внешняя сила, обеспечивающая захватывание (синхронизацию) биологического ритма. Если ЗВ недостаточно силен для захватывания, биологический ритм переходит в свободнотекущее состояние, при этом наблюдается десинхронизация биологического ритма относительно данного ЗВ.

Затягивание (см. Захватывание).

Захватывание (З) (по [1]) — синхронизация биологического ритма задатчиком времени. В захваченном состоянии частота биологического ритма становится равной частоте задатчика. З обеспечивается подстройкой фазы ритма на протяжении каждого цикла.

Инкремент — сдвиг участка аппроксимации в итерационных процедурах, таких как вычисление скользящих средних, серийных временных срезов, скользящих спектров. Если величина сдвига меньше, чем ширина окна, интервалы называют перекрывающимися, если сдвиги равны ширине окна, интервалы называют последовательными.

Интервал — понятие, имеющее различный смысл в зависимости от контекста. См. Интервал аппроксимации и Интервал между наблюдениями.

Интервал между наблюдениями — промежуток между соседними (последовательными) наблюдениями. См. временной ряд.

Интервал аппроксимации, окно (ИА) — часть временного ряда, выбранная для аппроксимации. ИА включает в себя несколько наблюдений, а следовательно, и промежутков между ними. Выбор ИА определяется задачами анализа и свойствами аппроксимирующей математической функции. При аппроксимации ряда после вычислений на заданном отрезке окно сдвигается на некоторую величину (сдвиг, инкремент) и расчеты повторяются (итерационная процедура).

Инфраниантные ритмы (ИР) — чрезвычайно широкий спектр колебаний, более длинных, чем циркадианные. Среди них, в соответствии с физической или физиологической значимостью, выделяют различные диапазоны, такие как циркасептанные, цирканнуальные, трансаннуальные и иные. Многие многолетние ритмы (циклы) названы по имени исследователей, их описавших (циклы Швабе, Хейла, Кондратьева, Брюкнера и др.).

Колебания (К) — отклонения от исходного состояния (или от тренда) с возвратом к нему. К можно считать завершенными (цикл), если возврат полный. К называют ритмическими, если они повторяются не менее 3 раз и их параметры при этом сохраняются. Предложено даже считать колебания

ритмическими, только если они повторяются в серии не менее 5 раз.

Конгруэнтность, конгруэнтные периоды, конгруэнтные пики — колебания разных переменных, у которых доверительные интервалы длины периодов (частот) полностью или частично совпадают при статистической значимости их различия ниже критического значения.

Косинор (К) — различные виды аппроксимаций с использованием синусоидальных функций. Упоминание в тексте какой-либо статьи о К как о методе, которым пользовался автор, не дает информации о том, как анализировались данные, если не отмечено, какой вид К был применен (см. подробнее в тексте статьи).

Магнитуда — отклонение максимума функции от ее среднего значения. Если аппроксимация осуществляется единичной синусоидой, употребим термин амплитуда.

Маркер фазы (по [1]) — характерная точка на кривой, например, экстремум, выбираемая для оценки положения фазы осциллятора.

Мезор (от англ. MESOR – Midline Estimating Statistic of Rhythm) — среднее значение функции, рассчитанное путем синусоидальной аппроксимации. Не рекомендуется пользоваться термином «мезор» при аппроксимации данных иным способом,

например, путем суперпозиции нескольких гармоник или путем аппроксимации скользящими полиномами. См. Средний уровень.

Модуляция колебаний — изменение во времени параметров колебаний под воздействием других осцилляторов (управляющих). Управляющий осциллятор может воздействовать и на амплитуду, и на частоту (период) колебаний управляемого. Соответственно модуляция называется амплитудной или частотной. По форме сигнала не всегда легко отличить эффект модуляции от суперпозиции частот разных осцилляторов. Этому способствует спектральный анализ.

Мощность колебания — часть общей мощности процесса, затрачиваемая на данное колебание. Ее мерой служит дисперсия. Общая дисперсия, то есть сумма квадратов отклонений от среднего или общая сумма квадратов отклонений $GSS = \Sigma(y_i - \text{уср})$, приравнивается к 1, а дисперсия, относящаяся к исследуемому колебанию («полезному сигналу»), то есть «остаточная», определяется как сумма квадратов отклонений от аппроксимирующей кривой $RSS = \Sigma(y_i - \hat{y})$. Их соотношение $(1 - RSS / GSS)$ выражает долю полезного сигнала в процессе (обозначается как «R» в регрессионном анализе Excel). Квадратный корень из этой величины называется коэффициентом детерминации (η). Если речь идет о ритмических

колебаниях, величину R иногда умножают на 100 и называют процентом ритма.

Найтпикер — ночной хронотип артериального давления человека, когда ночные значения АД выше утренних, дневных и вечерних.

Неоритмостаз — установление относительной стационарности параметров ритмов на новом уровне, происходящем под влиянием стресса, а именно: перехода циркадианного ритмостаза в ультрадианный или инфрадианный неоритмостаз.

Нондиппер — человек, у которого дневные и ночные (утренние и вечерние) значения артериального давления не отличаются друг от друга.

Окно — понятие, имеющее различный смысл в зависимости от контекста. См. Окно аппроксимации и Окно спектральное.

Окно аппроксимации — участок временного ряда (см. интервал аппроксимации), для которого вычисляется та или иная функция.

Окно спектральное — полоса частот, в пределах которых вычислен спектр временного ряда.

Окологодичный ритм — см. Цирканнуальный.

Околочасовые ритмы — ритмы с периодами около 1 ч.

Ортофаза — фаза цикла, когда значение переменной, рассчитанной путем суперпозиции нескольких синусоидальных гармоник, максимально.

Осциллятор — система, генерирующая колебания. Термин применим к любой такой системе, независимо от ее природы. Так, в качестве осциллятора может быть рассматриваться и Солнце, поскольку оно обладает ритмической активностью, и синусовый узел сердца, и отдельный нейрон.

Параметры колебания (ПК) — характеристики, позволяющие количественно описать К. Параметры простого синусоидального колебания — его мезор, амплитуда и акрофаза (или батифаза). Для описания К более сложной формы используют понятия магнитуда, ортофаза, а также пик и подъем, время пика и время подъема, спад и спуск.

Период — см. Длина волны.

Периодограмма (по [1]) (по А. М. Алпатову, 2000) — математический метод выявления периодических компонентов ритма и оценки их статистической значимости.

Пик (П) — высшая точка (максимум) функции, аппроксимирующей временной ряд, ее наибольший холм. П характеризуется величиной и временем наступления (фазой цикла, если процесс цикличен), для которых рассчитываются доверительные интервалы. Поскольку понятие «НАИБОЛЬШИЙ»

уникально, профиль колебания может иметь только один пик, и применительно к одной кривой этот термин нельзя применять во множественном числе. Иногда для обозначения высшей точки используют термин «гребень». Однако последний более подходит для обозначения некоего удлиненного объекта в трехмерном изображении (сравн. «горный пик» и «горный гребень (хребет)»). Соответственно этот термин может быть применен при описании скользящих спектров.

Протофаза — сдвиг пика (ортофазы, акрофазы) в цикле на более раннее время (опережение фазы, + ϕ).

Профиль колебания — форма волны на протяжении цикла, выявляемая аппроксимацией первичных наблюдений.

Процент ритма — лабораторный жаргон, нередко используемый как синоним мощности ритмических колебаний, выраженной в процентах.

Размах колебания — разность между максимумом и минимумом временного ряда. Понятие приложимо как к исходным, так и аппроксимированным данным. По отношению к аппроксимации ряда единственной синусоидой пользуются термином «Двойная амплитуда».

Ритмические колебания (ритм) — см. Колебания.

Ритм — серия повторяющихся циклов.

Ритмы свободнотекущие — ритмические колебания, период которых утратил синхронизацию с ритмами окружающей среды.

Ритмостаз — наличие ритма при длительном сохранении его основных параметров.

Свободнотекущий биологический ритм — собственный генетически детерминированный ритм организма, возникающий после прекращения внешних синхронизирующих стимулов при создании условий изоляции от последних.

Сдвиг — понятие, имеющее различный смысл в зависимости от контекста (см. сдвиг интервала и сдвиг фазы).

Сдвиг интервала — методический прием, используемый при скользящих вычислительных процедурах.

Сдвиг фазы — изменение фазы колебаний ведомого ритма в ответ на изменение синхронизирующих ритмических воздействий (например, изменение положения максимума физиологических функций после трансмеридианальных перелетов).

Серийные временные срезы — графики, отражающие динамику во времени отдельных параметров ритма.

Синхронизация — процесс взаимной подстройки частоты колебаний разных осцилляторов, в результате которого ранее не совпадавшие частоты сближаются и становятся одинаковыми.

Сова — вечерний хронотип человека.

Спад (С) — низшая точка (минимум) функции, аппроксимирующей временной ряд, ее наиболее глубокая впадина. С характеризуется величиной и временем наступления (фазой цикла, если процесс цикличен), для которых рассчитываются доверительные интервалы. Поскольку понятие «НАИМЕНЬШИЙ» уникально, профиль колебания может иметь только один спад, и применительно к одной кривой этот термин не следует применять во множественном числе.

Спектр (С) — распределение колебаний, присущих временному ряду в зависимости от их частоты. О выраженности колебаний при этом можно судить по их амплитуде, мощности и статистической вероятности. Анализ спектра необходим при решении вопроса о наличии одного или нескольких осцилляторов и при выяснении взаимоотношений между осцилляторами.

Средний уровень — среднее значение функции, по отношению к которому совершаются ритмические колебания. Если аппроксимация синусоидальна, используют понятие мезор. См. также Уровень.

Суперпозиция колебаний — сложение колебаний нескольких невзаимодействующих осцилляторов на выходе общей системы. Если частоты колебаний близки, возникают веретенообразные

биения. По форме сигнала их не всегда легко отличить от амплитудной модуляции. Сделать это позволяет анализ спектра.

Тахиритмия — увеличение частоты ритма.

Трансаннуальные ритмы — ритмы с периодом в интервале более 1 года – 2 лет.

Тренд — постепенные изменения (возрастание или убывание) процесса, в результате чего он не возвращается к исходной величине в течение всего времени наблюдения. Отсутствие изменений — нулевой тренд. Положительный или отрицательный тренд — изменения, при которых величина значений постепенно возрастает или убывает. Если изменения сохраняют свой знак на протяжении всей серии, тренд называют монотонным.

Ультрадианные колебания — чрезвычайно широкий спектр колебаний, более коротких, чем циркадианные. Нередко частота их на протяжении временного ряда непостоянна. Среди них в соответствии с физической или физиологической значимостью выделяют различные диапазоны, такие как циркасемидианные и циркаоктохоральные ритмы, ритмы быстрого и медленного сна, околочасовые ритмы, ритмы сердцебиений, ритмы, выявляемые при электроэнцефалографии, и иные.

Ультрадианные ритмы — см. ультрадианные колебания.

Уровень — наиболее общее понятие для обозначения любой горизонтальной плоскости или линии по отношению к некоей точке отсчета. Он понятен любому человеку независимо от его профессии или математической и статистической подготовленности. Таким образом, термин «средний уровень» целесообразно использовать как обозначение величины, вокруг которой совершаются колебания (сравн. «уровень моря»). В зависимости от подхода за средний уровень могут приниматься средние (арифметическое, геометрическое или гармоническое) или медиана; для косинусоидальной аппроксимации было предложено понятие «мезор». Использование термина «средняя величина» отражает метод расчета и может быть применен при любом его способе независимо от специфики вычислений. Понятие «средняя величина» также часто используется для обозначения параметра нормального распределения, но ординаты периодических сигналов по такому закону не распределяются; поэтому лучше избегать и такого определения.

Фаза цикла — момент времени от начала цикла, выраженный в долях целого, градусах или радианах.

Фаза пика — фаза цикла, когда значение функции, рассчитанной путем несинусоидальной аппроксимации, максимально. Если исследуется суточный цикл, целесообразно пользоваться термином время пика.

Фаза подъема — фаза цикла, когда наступает повышение функции между ее понижениями, если процесс волнообразен.

Фаза ритма (по [1]) (по А.М. Алпатову, 2000) — момент времени / точка на абсциссе, соответствующий текущему состоянию осциллятора и выраженный в долях периода (в градусах или радианах).

Фаза снижения — фаза цикла, когда наступает снижение функции между ее повышениями, если процесс волнообразен.

Фаза спада — фаза цикла, когда значение функции, рассчитанной путем несинусоидальной аппроксимации, минимально.

Если исследуется суточный цикл, целесообразно пользоваться термином «время спада».

Форма волны — см. профиль колебания.

Фундаментальный период — наиболее длинный пробный период колебаний, выбранный для вычисления спектра.

Характерные точки кривой — точки, обозначаемые соответствующими значениями абсциссы и ординаты кривой, которые в общих чертах (без избыточных деталей) определяют форму цикла процесса. В такой сложной кривой, как электрокардиограмма, их может быть много, но они необходимы для описания патологических изменений. Это начало, вершина и конец зубца P, начало и конец зубца Q, вершина и конец зубца R,

выход на изоэлектрическую линию, начало и конец зубца Т. В кривой циркадианного профиля артериального давления ХТ — это точки спада, пересечения уровня восходящей ветвью кривой, точки холмов и впадин, точка пика, точка пересечения уровня нисходящей ветвью кривой.

Холм (Х) — повышение функции между ее понижениями, если процесс волнообразен. В качестве Х следует считать такое повышение, величина которого отличается от соседних понижений статистически значимо. П характеризуется его величиной и временем наступления (фазой цикла, если процесс цикличен), для которых рассчитываются доверительные интервалы. Наиболее высокий Х называют пиком.

Хронобиология (Х) — одна из ранних формулировок, сохраняющая свое значение и сейчас, определяет Х как отрасль науки, объективно исследующую на количественной основе механизмы биологической временной структуры, включая ритмические проявления жизни. Развитие Х и обогащение ее новыми подходами к анализу явлений (в частности, с точки зрения синергетики) и новыми методиками позволяет рассматривать Х как отрасль науки о колебательных процессах (КП) в живых фрактальных открытых системах. Х включает в себя проблемы генетики и физиологических механизмов КП, синхронизации их друг с другом и с внешними факторами среды,

изменения КП в различных экологических условиях, включая сменные режимы труда и отдыха, изменения КП при заболеваниях (хронопатология), изучение действия лечебных средств и лекарственных веществ при применении их на разных фазах биологических циклов (хронотерапия и хронофармакология) и многие другие разделы. Всех их объединяет единый подход — анализ и оценка явлений с учетом времени, когда данные явления совершаются.

Хронодесм — полоса значений (доверительный коридор), в которой варьируют колебания сигнала с учетом фазы его ритма.

Хроном — вся совокупность ритмов, присущих элементам живой системы и системе в целом, ее временная структура (хроном).

Хроноструктура — см. хроном.

Хронотип (1) — общее понятие, характеризующее предпочтение человеком утренней (жаворонки) или вечерней (совы) деятельности. Это обычно совпадает и с преобладанием в соответствующее время суток объективных показателей, характеризующих активность физиологических функций. Вопрос о гено- или фенотипической природе этого явления неясен.

Хронотип (2) — по отношению к артериальному давлению (АД) — фенотипическое подразделение людей на дипперов (dipper), нондипперов (nondipper) и найтпикеров (nightpeaker) в

зависимости от отношения величин среднедневных и средненочных значений АД.

Цикл (Ц) — законченное колебание, отклонение от исходной величины (или исходного состояния) с возвратом к ней через некоторое время (длительность цикла, см. Длительность (длина) периода). Соответственно в Ц можно различать его восходящую и нисходящую ветви. В принципе, за начало Ц может быть принят любой момент его развития, но чаще всего принимают либо низшую точку (например, при описании циклов солнечной активности), либо момент пересечения среднего уровня одной из ветвей; при описании Ц это следует оговорить. Повторяющиеся Ц создают ритм.

Циркадианные ритмы — ритмы, имеющие период около 24 ч. Обычно к ним причисляют ритма с периодами от 20 до 28 ч.

Циркадные ритмы — устаревший термин для обозначения циркадианных ритмов.

Цирканнуальные ритмы — ритмы с периодом около 1 года.

Циркаоктохоральные ритмы — ритмы с периодом около 8 ч.

Циркасептидианные ритмы — ритмы с периодом около 3,5 суток (половина недели).

Циркасептантные ритмы — колебания с периодом длительностью около 7 суток.

Частота колебаний — количество колебаний за единицу времени. Величина, обратная длительности периода. Использование одного из этих терминов для характеристики временного ряда или спектра во многом субъективно. Так, в отношении радиосигналов употребляют оба термина («передача идет на волне 1000 м или на частоте 299.8 кГц»), при описании циркадианных ритмов — длиной периода, при описании же электроэнцефалограммы — частотой (частота альфа-ритма 8–13 Гц).

Частота ритма — см. частота колебаний.

Эольные ритмы — трансаннуальные ритмы в диапазоне 1,2–2 года, конгруэнтные колебаниям скорости солнечного ветра. Характеризуются нестабильностью параметров: внезапностью изменения амплитуды и фазы колебаний, а также и длины периодов (частоты), вплоть до ее расщепления.

Эпифазия — сдвиг пика (ортофазы, акрофазы) в цикле на более позднее время (запаздывание фазы, -φ).

Эукимия — состояние, характеризующееся величиной размаха (амплитуды) в цикле при эуритмии.

Эуритмия — ритм со стабильной частотой, характерный, в частности, для здоровых людей.

Эуфазия — состояние, характеризующееся положением пика (ортофазы, акрофазы) в цикле при эуритмии.

ЛИТЕРАТУРА

[1]. Алпатов, А. М. Толковый словарь терминов хронобиологии. / А. М. Алпатов // Кн.: Хронобиология и хрономедицина, ред. Ф. И. Комаров и С. М. Рапопорт. — М.: Триада-Х, 2000. — 482–488 с.

[2]. Андерсон, Т.: Статистический анализ временных рядов. М., Мир, 1976, 760 с.

[3]. Асланян, Н. Л. Значение критериев ритмостаза при оценке нормы и патологии сердца и сосудов.

/ Н. Л. Асланян // В кн.: Организация кардиологической службы. Сердечная недостаточность. — Ереван, 1981. —94–95 с.

[4]. Биологические часы (1964); перевод с англ. под ред. и с предисл. С.Э. Шноля. М, Мир: 694 с.

[5]. Бишоп Б.: Колебания. М., Наука, 1986, 192 с.

[6]. Бланк М.А., Бланк О.А. (2010) Хронобиомедицина для онкологии. СПб, НИКА 120 с.

[7]. Бокс Дж., Дженкинс Г.: Анализ временных рядов. Принципы и управление. М., Мир, 1974, 406 с.

[8]. Витязев В.В. Спектрально-корреляционный анализ равномерных временных рядов. Изд-во Спб гос. Университета, 2001, 48 с. (Цит. с. 7 – 10).

[9]. Гамбурцев, А. Г. [Спектрально–временной анализ, СВАН]. Гл. 2. Мониторинг природных и природно–технических систем. / А. Г. Гамбурцев, С. И. Александров // В кн.: Атлас временных вариаций природных процессов. — М.: ОИФЗ РАН, 1994.

[10]. Дементьев М.В., Сорокин А.В., Чибисов С.М., Катинас Г.С. Взаимная согласованность кровяного давления и частоты сердечных сокращений у людей, связанных и не связанных со сменным режимом труда и отдыха // 12-й международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке – Инновационные технологии, модернизация, качество, доступность и безопасность лекарственных средств в системе здравоохранения современной России» – 7 – 10 декабря 2011 М., РУДН [Российский университет дружбы народов], – 2011, – С. 69-73.

[11]. Дрейпер Н., СМИТ Г.: Прикладной регрессионный анализ. М., Статистика, 1973, 392 с.

[12]. Емельянов И.П.: Формы колебаний в биоритмологии. Новосибирск, Наука, 1976, 127 с.

[13]. Жук В.В., Натансон Г.И. Тригонометрические ряды Фурье и элементы теории аппроксимации. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1983. — С. 188.

[14]. Карп ВП., Катинас ГС (1997). Вычислительные методы анализа в хронобиологии и хрономедицине. СПб, Восточная корона: 116 с.

[15]. Карп ВП., Катинас ГС (1990). Проблемы использования математических методов в хронобиологии и хрономедицине. Проблемы хронобиологии; 1, 1 – 2: 27-37.

[16]. Карп, В. П. Математические методы исследования биоритмов. / В. П. Карп, Г. С. Катинас // В кн.: Хронобиология и хрономедицина: Руководство; ред. Ф. И. Комаров. —М.: Медицина, 1989. — 29–45 с.

[17]. Катинас Г.С. Методы анализа рядов наблюдений. В кн.: Хронобиология и хрономедицина; руководство (ред. С.И. Рапопорт, В.А. Фролов, Л.Г. Хетагурова), глава 11. М., Медицинское Информационное Агентство, 2012, с. 206-251.

[18]. Катинас Г.С., Ермолина Л.В., Мартынихин А.В.: ППП «Косинор-спектр КС». – Алгоритмы и программы (информационный бюллетень ГФАП СССР), 1985, 4 (67). с. 95.

[19]. Катинас, ГС (2008). Выявление профиля несинусоидальных колебаний. В кн.: Адаптационная физиология и качество жизни: проблемы традиционной и инновационной медицины. Матер междунар симп, посв 80-летию Н.А. Агаджаняна 14-16 мая 2008 г. М., Изд-во РУДН: 141-143.

[20]. Катинас, Г.С. Возможности коррекции суточного профиля артериального давления в соответствии с результатами мониторинга. 1 Российский съезд по хронобиологии и хрономедицине. Владикавказ, ИПО СОИГСМ, 2008, с. 30 – 33.

[21]. Катинас, Г.С.: Модуляция биологических ритмов. В кн.: 3-я все. конф. по хронобиологии и хрономедицине (Ф.И. Комаров – ред.). М., Ташкент, 1990, с. 154.

[22]. Катинас Г.С., Яковлев В.А. Основные понятия хронобиологии и хрономедицины. В кн.: Хронобиология и хрономедицина. Руководство. (ред. Ф.И.Комаров). М., Медицина, 1989, с. 17-29.

[23]. Катинас, Г. С. Организация биоритмологических исследований. / Г. С. Катинас, В. А. Яковлев // В кн.: Хронобиология

и хрономедицина. — М.: Медицина, 1989. — 45–50 с.

[24]. Катинас, Г.С. Некоторые способы оценки пространственной и временной организации тканей. В кн.: Временная и пространственная организация тканей. Л., изд. I Ленинградского медицинского института, 1981, с. 7-26.

[25]. Катинас, Г.С. Уровни организации живых систем и биологические ритмы. В кн.: Фактор времени в функциональной организации деятельности живых систем. Л., 1980, с. 82-85.

[26]. Катинас, Г.С.: Динамические ряды наблюдений и их обработка при изучении структуры живого объекта. В кн.: Прижизненная микроскопия нейрона (В.Н.Майоров – ред.). Л., Наука, 1978, с. 136 – 150, 168 – 174.

[27]. Кендалл М., Стьюарт А.: Многомерный статистический анализ и временные ряды. М., Наука, 1976, 736 с.

[28]. Кокс Д., Льюис Ц.: Статистический анализ последовательности событий. М., Мир, 1969, 213 с.

[29]. Мостеллер Ф., Тьюки Дж. Анализ данных и регрессия, вып. 2. М, Финансы и статистика, 1982, 240 с.

[30]. Линник, Ю.В.: Метод наименьших квадратов и основы математико-статистической обработки наблюдений. М., Физматгиз, 1962, 417 с.

[31]. Муравьев П.А. , Соловьев М.Н., Дементьев М.В. Очистка временных рядов от выбросов. 12-й международный конгресс // «Здоровье и образование в XXI веке – Инновационные технологии, модернизация, качество, доступность и безопасность лекарственных средств в системе здравоохранения современной России» – 7 – 10 декабря 2011 М., РУДН [Российский университет дружбы народов], 2011, - С. 150-151.

[32]. Привалов, И.П. (1966). Аналитическая геометрия. М. Наука: 272 с.

[33]. Путилов, А.А. // Системообразующая функция синхронизации в живой природе.- Новосибирск., Наука.-1987.-144с.

[34]. Режим доступа: URL:
<http://www.ngdc.noaa.gov/ngdc.html> (дата обращения 30.01.2017).

[35]. Режим доступа: URL:
<http://www.wikipedia.org/wiki/Время> (дата обращения 30.01.2017).

[36]. Режим доступа: URL:
<http://www.wikipedia.org/wiki/Сигнал>. (дата обращения 30.01.2017).

[37]Режим доступа: URL:
<http://matlab.exponenta.ru/wavelet/book7/index.php> (дата обращения 30.01.2017).

[38]Режим доступа: URL:
<http://www.basegroup.ru/glossary/definitions/aliasing/> (дата обращения 30.01.2017).

[39]Режим доступа: URL:
<http://www.zetms.ru/support/articles/antialiasing.php>.
Дискретизация непрерывных сигналов (дата обращения 30.01.2017).

[40]. Романов, Ю.А. Биологическое время. Раздел главы «Фундаментальные аспекты хронобиологии и хрономедицины».

В кн.: Хронобиология и хрономедицина (ред. Ф.И.Комаров и С.М.Рапопорт). М, Триада-Х, 2000: 10-11.

[41]. Романов, Ю.А.: Теория биологических систем и проблема их временной организации. – Проблемы хронобиологии, 1990, 1, 3 -4, с. 105 – 122.

[42]. Романов, Ю.А.: Временная организация биологических систем. В кн. Биологические ритмы. М., Наука, 1980, с. 10-56.

[43]. Серебренников М.Г., Первозванский А.А.: Выявление скрытых периодичностей. М., Наука, 1985, 272 с.

[44]. Солнечная активность: числа Вольфа. [Электронный ресурс] / Национальный Центр геофизических данных. — Режим доступа: <ftp://nssdcftp.gsfc.nasa.gov/>

[45]. Чибисов С. М., Катинас Г. С., Рагульская М. В. Биоритмы и Космос: мониторинг космобиосферных связей. М. Изд-во «Капитал Принт», 2013, 442 с.

[46]. С.М. Чибисов, Л.К. Овчинникова, Т.К. Бреус. Биологические ритмы сердца и «внешний стресс» /– Москва, 1998. – 250 с.

[47]. Bindham C., Abrogast B., Gullaume G.C. et al.: Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. – Chronobiologia, 1982, 9, pp. 397 – 439.

[48]. Bingham C., Cornelissen G., Halberg Erna, Halberg Franz. Testing period for single cosinor: extent of human 24-h

cardiovascular "synchronization" on ordinary routine. (1984) *Chronobiologia*, 1984, 11, pp 263-274.

[49] Bioeliasing. In: Halberg F, Carandente F, Cornélissen G, Katinas GS. Glossary of chronobiology. *Chronobiologia* 1977; 4 (Suppl. 1), 189 pp. ((Цит. p. 37 – 38).

[50]. Bruss RT., Jacobson E, Halberg F, Zander HA, Bittner JJ. Effects of lighting regimen and blinding upon gross motor activity of mice. *Fed Proc* 1958; 17: 21.

[51]. Chree C., Stagg JM. Recurrence Phenomena in Terrestrial Magnetism. *Philos Trans R Soc Lond Series, Ser A*, 1928, 227: 21-62.

[52]. Cornelissen G., Halberg F. et al. From various Kinds of heart rate variability to chronocardiology // *Am.J.Cardiol.* - 1990.- V.66.- P. 863-868.

[53]. Cornélissen, G. Automatic detection of multiple outliers in physiologic time series notably temperature / *Annual Review of Chronopharmacology.* – Volume 1 Biological rhythms and medications *Proceedings of the First Montreux Conference of Chronopharmacology, Montreux, 26-30 March 1984* – P. 157-161.

[54]. Halberg F., Cornelissen G., Watanabe Y. et al. Near 10-year and longer periods modulate circadians: intersecting anti-aging and

chronoastrobiological research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001, v. 56, M304-M324.

[55]. Halberg, F. Feedsidewards: intermodulation (strictly) among time structures, chronomes, in and around us, and cosmo-vasculo-neuroimmunity.

About ten-yearly changes: what Galileo missed and

Schwabe found. / F. Halberg, G. Cornélissen, G. S. Katinas et al. / *Ann. NY Acad. Sci.* — 2000. — № 917. — 348–376 p

[56]. Halberg, F. The sphygmochron, a cardiovascular summary, illustrates rhythmometry for advanced technology. / F. Halberg, F. Carandente, N. Montalbetti // *Biochem. Clin.* — 1986. — № 10. — 939–942 p.

[57]. Halberg, F. Glossary of chronobiology. / F. Halberg, F. Carandente, G. Cornélissen, G. S. Katinas. — *Chronobiologia.* — 1977. — № 4. — suppl. 1. — 189 p.

[58]. Halberg F, Katinas GS, Chiba Y, Garcia Sainz M, Kovats TG, Künkel H, Montalbetti N, Reinberg A, Scharf R, Simpson H. Chronobiologic glossary of the International Society for the Study of Biologic Rhythms. *Int J Chronobiol* 1973; 1: 31-63.

[59]. Halberg, F. Chronobiologic glossary of the Intern Soc for the Study of Biologic Rhythms. / F. Halberg, G. S. Katinas, Y. Chiba, Garcia Sainz et al /

/ *Int. J. Chronobiologia.* — 1973. — № 1. — 31–63 p.

[60]. Halberg, F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol* 1969; 31: 675-725. Русский перевод: Гальберг Ф. Хронобиология. Кибернетический сборник (1972), Новая серия, вып. 19. М.

[61]. Haus E, Lakatua D, Halberg F. The internal timing of several circadian rhythms in the blinded mouse. *Exp Med Surg* 1967; 25: 7-45.

[62]. Halberg F., Siffre M., Engeli M. et al. Étude en libre-cours des rythmes circadiens du pouls de l'alternance veille-sommeil et de l'estimation du temps pendant les deux mois de séjour souterrain d'un homme adulte jeune. *CR Acad Sci (Paris)* 1965, t, 260, p.1259-1262.

[63]. Halberg, F. Organisms as circadian systems; temporal analysis of their physiologic and pathologic responses, including injury and death // *Symposium med. aspects stress milit. climate.* – Washington., 1965. – P. 1-36. A.E. Climatic Cycles and Tree Growth, v.1. Carnegie Institution of Washington. Washington, 1919, pp. 119-123.

[64]. Halberg F., Engeli M., Hamburger C., Hillman D. Spectral resolution of low-frequency, small-amplitude rhythms in excreted 17-ketosteroid; probable androgen induced circaseptan desynchronization. *Acta endocrinol (Kbh)*, 1965, v. 50 (Suppl 103), p. 5-54.

[65]. Halberg F,(1960). Temporal coordination of physiologic function. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol*, 25: 289-310.

[66]. Halberg F., Visscher M. B. Temperature rhythms in blind mice. Fed Proc 13: 65, 1954.

[67]. Halberg, F. Beobachtungen über 24 Stunden–Periodik in standardisierter Versuchsanordnung vor und nach Epinephrektomie und bilateraler optischer ENUKLEATION. / F. Halberg // 20th meeting German Physiol Soc, Homburg. — Saar. Berichte über die gesamte Biologie, Abt B. —1954. — № 162. — 354–355 p.

[68]. Katinas GS, Dementyev MV, Halberg F et al. (2011). Evaluating the form of nonsinusoidal variations. World Heart J, 3, 2: 135-149.

[69]. Katinas G.S., Cornelissen G., Halberg F., Schwartzkopff O., Sonkowsky R. Interplanetary and their transdisciplinary signatures resolved by aligning gliding with global spectral windows. В кн.: Адаптационная физиология и качество жизни: проблемы традиционной и инновационной медицины. Матер. междунар. симп., посв. 80-летию Н.А.Агаджаняна 14-16 мая 2008 г. М., Росс. Университет дружбы народов, 2008, с. 396-397.

[70]. Katinas, G. Moving least squares spectra scrutinize chronomics in and around us; Abstract 14.

/ G. Katinas, S. Nintcheu–Fata, G. Cornélissen et al. // Congress MEFA. — Brno, Czech Rep. — 2002.

[71]. Marquardt, D.W. (1963). An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J Soc Indust Appl Math*, 11: 431-441.

[72]. Nelson W., Tong Y.L., Lee J.-K., Halberg F.: Methods for cosinorrhythmometry. – *Chronobiologia*, 1979, 6, 4, pp. 305 – 323.

[73]. Nintcheu-Fata S, Cornélissen G, Katinas G et al. Software for contour maps of moving least-squares spectra. *Scripta med* 2003; 76: 279–283.

[74]. Nintcheu – Fata S., Katinas G., Halberg F. et al. (2003). Chronomics of tree rings for chronoastrobiology and beyond. *Biomed Pharmacother*, 57 (suppl 1): 24-30.

[75] Refinetti R., Cornélissen G., Halberg F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biological Rhythm Research*, 2007, v. 38, № 4, p. 275 – 325.

[76]. Refinetti R. Comparison of six methods for the determination of the period of circadian rhythms // *Physiol. Behav.* – 1993. – Vol. 54. - P. 869 – 875.

[77]. Time structures (chronomes) in us and around us./ Halberg F, S. Chibisov, I.Radysh et al. – Moscow: PFUR, 2005. – 186 p.

[78]. Savitzky A, Golay JEM. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures. *Analytical Chemistry*, 1964, 36, pp 1627-1639.

[79]. Watanabe Y, Katinas G, Cornelissen G, Sothorn RB, Siegelova J, Fiser B, Dusek J, Homolka P, Prikryl P, Singh RB, Schwartzkopff O, Halberg F. Time course of blood pressures over 18 years analyzed separately by day and by week. In: Halberg F, Kenner T, Fiser B, Siegelova J, eds. Proceedings, Symposium, Noninvasive Methods in Cardiology. Brno, Czech Republic: Department of Functional Diagnostics and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Masaryk University; 2006. p. 42-46.

[80]. Watanabe Y, Nintcheu – Fata S., Katinas G. et al. (2003). Methodology: partial moving spectra of postnatal heart rate chronome. *Neuroendocrinol Lett*, 24 (suppl 1) : 139-144.

Издание изготовлено в авторской редакции

Тематический план 2017 г.

Технический редактор Ghazi HALABI
Дизайн обложки Wassim HAMZE

Лицензия серия 2947694 № 41026381 от 2017.г.

Подписано в печать 1/4/2017.г.

Формат 60 х 84/16

Тираж 2000 экз.

Усл. печ. л. 0.93. Уч.-изд. л. 0,87. Усл. кр. - отт.
1,43 Заказ 627



EBox Business Center

Издательство EBOX

Адрес: Ainab. Main Road, Sam 1 Bldg

Tel/Fax: 00961 5 412 106

Email: info@e-ebox.com

eboxlebanon@gmail.com

Web: <http://www.e-ebox.com>

Типография Издательство Zohair Abo Matar

Адрес: Aley - Lebanon

Tel: 00961 3 743 103