

ИНФОРМАЦИОННО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.172.2:611.839:311(002)

Поступила 26.01.2015 г.



А.В. Иляхинский, научный сотрудник лаборатории экспериментальной механики¹;

П.А. Пахомов, аспирант²;

М.А. Ануфриев, студент лечебного факультета³;

В.М. Леванов, д.м.н., профессор кафедры социальной медицины и организации здравоохранения³;

И.В. Мухина, д.б.н., профессор, зав. ЦНИЛ³; зав. кафедрой нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова³;

профессор кафедры нейротехнологий Института биологии и биомедицины²

¹Институт проблем машиностроения РАН, 603024, Н. Новгород, ул. Белинского, 85;

²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603950, Н. Новгород, пр. Гагарина, 23;

³Нижегородская государственная медицинская академия, 603005, Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — изучить возможности информационно-статистического метода в анализе вариабельности сердечных ритмов при оценке функционального состояния вегетативной нервной системы, разработать критерии оценки степени самоорганизации процессов управления сердечной деятельностью и состояния тонуса.

Материалы и методы. В исследование включено 156 человек обоего пола, из которых сформировали три группы. В 1-ю (n=60) вошли практически здоровые лица в возрасте 18–23 лет, во 2-ю (n=38) — практически здоровые лица в возрасте 32–60 лет, в 3-ю (n=58) — лица с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт». Регистрацию электрокардиограмм с последующим построением кардиоинтервалограмм проводили с помощью электрокардиографа «Поли-Спектр-8» («Нейрософт», Россия), а для их анализа использовали программы «Поли-Спектр» и «Поли-Спектр-Ритм», а также специально разработанные авторами программы вычисления параметров распределения Дирихле.

Результаты. Для практически здоровых людей преобладающим является состояние регуляторных систем с доминированием процессов самоорганизации и тонуса парасимпатической нервной системы. Значение коэффициента самоорганизации S, равное единице, выступает своеобразной границей между нормальным состоянием регуляторных систем организма человека и состояниями, обусловленными недостаточностью или неадекватностью приспособительных систем, для которых его значение становится меньше единицы. Если коэффициент самоорганизации дает оценку общего состояния адаптационных регуляторных систем организма человека, то коэффициент состояния тонуса определяет особенности функционирования сердечно-сосудистой системы. Состояния регуляторных систем, для которых значения коэффициента самоорганизации и коэффициента состояния тонуса принимают значения меньше единицы, можно считать критическими.

Заключение. Информационно-статистический подход к анализу вариабельности сердечного ритма позволяет с большей точностью оценить функциональное состояние регуляторных систем организма по сравнению с традиционными методами анализа вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма; тонус вегетативной нервной системы; статистическая модель; распределение Дирихле; информационная энтропия.

English

Informational and Statistical Analysis of Heart Rate Variability in the Assessment of the Human Vegetative Nervous System Functional State

A.V. Ilyakhinskiy, Researcher, Laboratory of Experimental Mechanics¹;

P.A. Pakhomov, PhD Student²;

M.A. Anufriev, Student, Faculty of General Medicine³;

V.M. Levanov, MD, DSc, Professor, Department of Social Medicine and Health Care³;

I.V. Mukhina, DSc, Professor, Head of Central Research Laboratory³; Head of Normal Physiology Department named after N.Y. Belenkov³; Professor, Department of Neurotechnology, Institute of Biology and Biomedicine²

Для контактов: Иляхинский Александр Владимирович, e-mail: ilyahinsky-aleks@bk.ru

¹Institute of Problems of Mechanical Engineering, Russian Academy of Sciences, 85 Belinskogo St., Nizhny Novgorod, 603024, Russian Federation;

²Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation;

³Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

The aim of the investigation is to study the potential of the informational and statistical method in the analysis of heart rate variability in assessing functional state of the vegetative nervous system, and to develop criteria for evaluating the degree of self-organization of the processes controlling cardiac activity and tone state.

Materials and Methods. The investigation included 156 people of both genders, which were divided into three groups. Group 1 (n=60) comprised practically healthy individuals aged 18–23 years, group 2 (n=38) included practically healthy individuals aged 32–60 years, and group 3 (n=58) consisted of patients with the diagnosis of “acute cerebral circulatory disorder, stroke”. Electrocardiograms recording with the following plotting of cardiointervalograms and their analysis were performed using electrocardiograph Poli-Spectrum-8 (Neurosoft, Russia), programs Poli-Spectrum and Poli-Spectrum-Rhythm, as well as programs especially developed by the authors for computation of Dirichlet distribution parameters.

Results. For practically healthy people the state of regulatory systems with the dominance of self-organization processes and parasympathetic nervous system tone prevailed. Self-organization coefficient S equal to one is a sort of a boundary between a normal state of the human organism regulatory systems and conditions caused by insufficiency or inadequacy of the adaptive systems, for which its value becomes less than one. While a self-organization coefficient evaluates a general state of the human adaptive regulatory systems, a coefficient of the tone state determines the character of cardiovascular system functioning. Regulatory systems having the values of self-organization coefficient and tone coefficient below one may be considered to be in a critical state.

Conclusion. Informational and statistical approach to the analysis of heart rate variability allows a more precise evaluation of the functional regulatory systems condition in comparison with the traditional methods of heart rate variability analysis.

Key words: heart rate variability; vegetative nervous system tone; statistical model; Dirichlet distribution; informational entropy.

Исследование вариабельности сердечного ритма (BCP) на протяжении десятилетий привлекает внимание ученых и врачей как достаточно простой метод получения достоверной информации (регистрация электрокардиограммы в одном отведении) о процессах, протекающих как в целостном организме, так и в отдельно взятой сердечно-сосудистой системе. В настоящее время сложились классические методики получения и интерпретации показателей BCP [1–6].

Однако, на наш взгляд, основная проблема таких исследований заключается в том, что используемые методы математической обработки временных рядов анализируют параметры (статистические, спектральные, нелинейные и т.д.) временного ряда, а не состояние анализируемой системы. Если подходить к анализу сердечно-сосудистой системы человека на основе исследования состояний, то определяющие их процессы можно представить статистической моделью (образом) в виде распределения вероятностей. Такое представление, согласно предложенной Клодом Шенноном [7] термодинамической концепции информации, позволяет рассматривать процессы, протекающие в анализируемой системе, с позиции термодинамики и одного из важнейших ее понятий — энтропии. Для нашего обсуждения важно, что энтропия как универсальная функция состояния материи состоит из производства и потока [8]. Поток характеризует обмен объекта (веществом или энергией) с внешней средой, а производство — часть энтропии, обусловленную протеканием необратимых процессов.

Если рассматривать систему регуляции сердечного ритма при помощи автономного и центрального конту-

ров как двух функциональных подсистем [9], то в качестве статистической модели такой системы может быть выбрано бета-распределение с функцией плотности вероятности

$$Be(x) = \frac{\Gamma(\alpha)}{\Gamma(v_1)\Gamma(v_2)} x^{v_1-1}(1-x)^{v_2-1}, \quad (1)$$

где $0 \leq x \leq 1$; $v_1 > 0$; $v_2 > 0$; $\alpha = v_1 + v_2$, и энтропией

$$H = \ln \frac{\Gamma(v_1)\Gamma(v_2)}{\Gamma(\alpha)} + (\alpha - 2)\psi(\alpha) - (v_1 - 1)\psi(v_1) - (v_2 - 1)\psi(v_2), \quad (2)$$

где $\psi(x) = \frac{d}{dx} \ln \Gamma(x)$.

Ранее было показано [10], что переход от использования традиционных статистических параметров описания BCP к параметрам информационной энтропии бета-распределения позволяет более четко выявить различия между здоровыми и больными людьми с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Однако упрощения, лежащие в основе этой модели системы регуляции, приводят к тому, что формула (1) не может отражать систему регуляции кровообращения как многоконтурную иерархически самоорганизующуюся систему, для которой характерны нелинейность, сложность и открытость. В качестве модели многоконтурной системы при оценке состояния адаптационных регуляторных систем организма человека по показателям BCP было предложено [11] использовать распределение Дирихле, одномерным аналогом которого явля-

ется рассмотренная выше модель — бета-распределение (1). Как статистическая модель распределение Дирихле отражает результат совместной реализации $n-1$ независимых процессов x_j , протекающих со скоростями (интенсивностями) v_j , и противоположного им по смыслу процесса, протекающего со скоростью v_n . В этом смысле распределение информационно эквивалентно объекту любой природы и степени сложности, включая систему кровообращения. Функция плотности вероятности распределения Дирихле, определенная на k -мерном симплексе, равняется

$$D(x_1, \dots, x_k) = \frac{\Gamma(\alpha_n)}{\prod_{i=1}^k \Gamma(\alpha_i)} \prod_{j=1}^k x_j^{\alpha_j-1} \left(1 - \sum_{j=1}^k x_j\right)^{\alpha_n-1}, \quad (3)$$

где $0 \leq \sum x_i \leq 1$; $v_i \geq 0, \dots, v_n \geq 0$; $\sum v_j = \alpha_n$; $n = k + 1$.

Энтропия распределения Дирихле может быть представлена в виде суммы

$$H(D) = H(v_1, \dots, v_n) + H_e(\alpha_n), \quad (4)$$

в которой всегда положительное слагаемое

$$H(v_1, \dots, v_n) = \ln \prod_{j=1}^n \Gamma(v_j) - \sum_{j=1}^n (v_j - 1) \psi(v_j) \quad (5)$$

представляет собой отвечающее второму закону термодинамики производство энтропии, а слагаемое

$$H_e(\alpha_n) = -\ln \Gamma(\alpha_n) + (\alpha_n - n) \psi(\alpha_n) \quad (6)$$

соответствует отвечающему за процессы взаимодействия с внешней средой потоку энтропии, который может принимать как положительные, так и отрицательные значения. На основе свойства внешней энтропии распределения Дирихле был выбран интегральный показатель адапционных возможностей организма человека — коэффициент адаптации (A_k).

$$A_k = \frac{\sum K_{D-}^i}{\sum K_{D+}^i}, \quad (7)$$

где $\sum K_{D-}^i$ — суммарное количество выявленных за анализируемый период во временном ряде кардиоинтервалов двухмерных, трехмерных, четырехмерных, пятимерных и т.д. моделей Дирихле, имеющих отрицательное значение внешней энтропии, а $\sum K_{D+}^i$ — суммарное количество выявленных за анализируемый период двухмерных, трехмерных, четырехмерных, пятимерных и других моделей Дирихле, имеющих положительное значение внешней энтропии.

Однако предложенный ранее авторами [11] коэффициент адаптации A_k неадекватно учитывает вклад моделей Дирихле различной размерности, что не позволяет достоверно оценить степень самоорганизации процессов управления сердечной деятельностью, которая могла бы стать чувствительным критерием состояния систем регуляции организма в конкретный момент времени.

Цель исследования — разработать критерии оценки степени самоорганизации процессов управления

сердечной деятельностью и состояния тонуса вегетативно-нервной системы на основе информационно-статистического подхода к анализу variability сердечного ритма, учитывающие вклад в регуляцию активности парасимпатического и симпатического отделов автономной нервной системы.

Материалы и методы. В исследовании участвовали: группа ($n=60$) практически здоровых молодых людей обоего пола в возрасте 18–23 лет, группа ($n=38$) практически здоровых людей в возрасте 32–60 лет и группа ($n=58$) больных с нарушением мозгового кровообращения (диагноз «острое нарушение мозгового кровообращения — ОНМК, инсульт»).

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено местным этическим комитетом. От каждого пациента получено информированное согласие.

Регистрацию электрокардиограмм проводили в соответствии с рекомендациями [1, 5] электрокардиографом «Поли-Спектр-8» («Нейрософт», Россия). Построение кардиоинтервалограмм и анализ данных выполняли с помощью программ «Поли-Спектр» и «Поли-Спектр-Ритм», а также специально разработанных авторских программ вычисления параметров распределения Дирихле. Степень самоорганизации процессов управления сердечной деятельностью, в отличие от [11], оценивали по величине коэффициента самоорганизации S_k :

$$S_k = \frac{\sum_i K_{D-}^i}{\sum_i K_{D+}^i}, \quad (8)$$

где $\sum_i K_{D-}^i$ — суммарное взвешенное количество выявленных за анализируемый период во временном ряде кардиоинтервалов моделей Дирихле i -й размерности, имеющих отрицательное значение внешней энтропии, а $\sum_i K_{D+}^i$ — суммарное взвешенное количество выявленных за анализируемый период моделей Дирихле, имеющих положительное значение внешней энтропии.

Состояние тонуса автономной нервной системы оценивали традиционно по отношению высокочастотных ритмов в спектрограмме к низкочастотным ритмам (LF/HF) [7, 8], а также по отношению числа процессов самоорганизации системы регуляции сердечного ритма с участием парасимпатической нервной системы к числу таких же процессов с участием симпатической нервной системы, т.е. по величине коэффициента T_i , в качестве которого авторами было выбрано отношение

$$T_i = \frac{\sum_{i=2}^4 i K_{D-}^i}{\sum_{i=5}^{14} i K_{D-}^i}, \quad (9)$$

где $\sum_{i=2}^4 i K_{D-}^i$ — взвешенное количество выявленных во временном ряде кардиоинтервалов двухмерных, трехмерных и четырехмерных моделей Дирихле, имеющих отрицательное значение внешней энтропии, а $\sum_{i=5}^{14} i K_{D-}^i$ — взвешенное количество моделей Дирихле с отрицательной внешней энтропией размерностей от пятимерной до четырнадцатимерной.

Методологически результат достигался тем, что из кардиоинтервалограммы объема N значений выбирали скользящим смещением на одно значение последовательность выборок кардиоинтервалов объема n . Для каждой полученной выборки определяли значение коэффициента асимметрии и показателя эксцесса, по которым находили последовательность бета-распределений (1). В соответствии с правилами информационно-статистической теории, изложенными в работе [12], от следующих друг за другом бета-распределений переходили к последовательности распределений Дирихле.

Статистическую проверку гипотез проводили по t -критерию Стьюдента средствами MS Excel.

Результаты. Классификация практически здоровых молодых людей по параметру T_i на группы: ваготоники ($T_i > 1,3$) — 13 человек, нормотоники ($1 < T_i < 1,3$) — 12 человек и симпатикотоники ($T_i < 1$) — 9 человек — показала статистически значимые ($p < 0,01$) различия по средним значениям размерностей моделей Дирихле между группами ваготоники–симпатикотоники, ваготоники–нормотоники и нормотоники–симпатикотоники, а также различия по средним значениям отношения низкочастотной составляющей спектра ВСП (LF) к высокочастотной составляющей (HF) между группами нормотоники–симпатикотоники и ваготоники–симпатикотоники.

Использование параметра LF/HF для классификации молодых людей на группы: ваготоники (LF/HF < 0,8) — 12 человек, нормотоники (0,8 < LF/HF < 1,7) — 13 человек и симпатикотоники (LF/HF > 1,7) — 9 человек — показало статистически значимые ($p < 0,01$) различия по средним значениям размерностей моделей Дирихле только между группами ваготоники–симпатикотоники и нормотоники–симпатикотоники.

Последовательное применение к этой группе молодых людей при классификации типа вегетативной регуляции параметров T_i и LF/HF позволило выделить из 34 человек группу типичных ваготоников ($T_i > 1$, LF/HF < 0,8) — 9 человек, группу типичных нормотоников ($T_i \approx 1$, 0,8 < LF/HF < 1,7) — 5 человек и группу типичных симпатикотоников ($T_i < 1$, LF/HF > 1,7) — 5 человек.

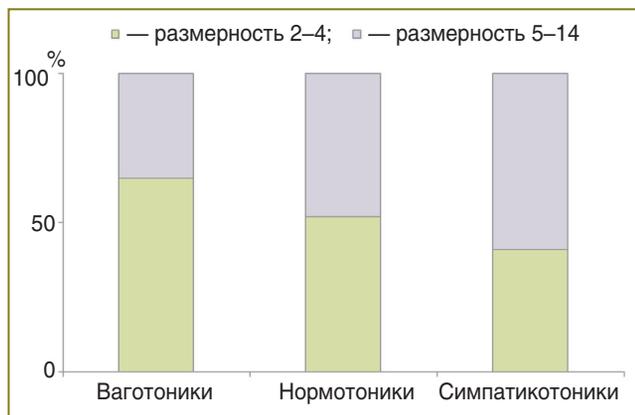


Рис. 1. Соотношение моделей Дирихле размерностей 2–4 и 5–14 (в процентах) среди молодых людей с различным тоном автономной нервной системы

Определение относительного взвешенного количества выявленных во временном ряде кардиоинтервалов моделей Дирихле, имеющих отрицательное значение внешней энтропии размерностей 2–4 и 5–14, для типичных ваготоников, нормотоников и симпатикотоников (рис. 1) показало, что для типичных ваготоников характерным является преобладание во временном ряду кардиоинтервалов взвешенного количества моделей Дирихле с отрицательной внешней энтропией размерности 2–4. В этом случае для состояния с выраженной активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы коэффициент T_i существенно больше единицы. Для типичных нормотоников наблюдается относительное равенство вклада в процессы самоорганизации взвешенного количества моделей Дирихле малых (2–4) и больших (5–14) размерностей, а для типичных симпатикотоников характерно преобладание моделей Дирихле размерностей 5–14 при $T_i < 1$.

В качестве апробации применения коэффициента самоорганизации S_k и коэффициента T_i для оценки состояния системы автономной регуляции были проанализированы показатели у трех групп людей: практически здоровых молодых людей в возрасте 18–23 лет, практически здоровых людей в возрасте 32–60 лет и больных людей 32–60 лет с острым нарушением мозгового кровообращения (рис. 2).

Состояние регуляторных систем организма группы практически здоровых молодых людей определялось преобладанием у большинства исследуемых процессов самоорганизации ($S_k > 1$), из них у 64% был повышен тонус парасимпатической нервной системы ($S_k > 1$,

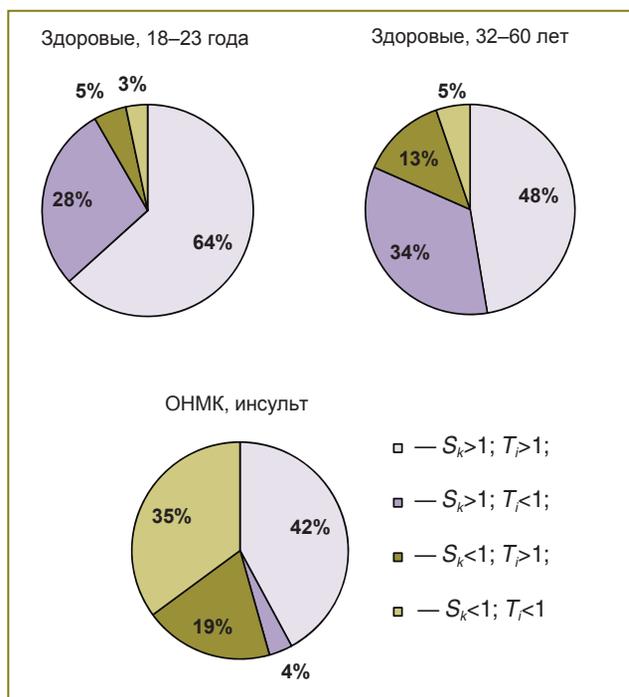


Рис. 2. Результаты анализа состояния системы автономной регуляции по информационно-статистическим параметрам S_k и T_i

$T_i > 1$). С возрастом количество людей с нормальной самоорганизацией регуляторных систем незначительно уменьшается (на 10%) на фоне снижения доли людей с доминированием тонуса парасимпатической системы.

В группе больных с ОНМК процессы самоорганизации сохраняются только у 46% обследуемых при повышении количества людей с высоким тономусом симпатической нервной системы и отсутствием процессов самоорганизации регуляторных систем (35% случаев).

Таким образом, по значимости вклада отделов автономной нервной системы в регуляцию системы кровообращения на основании анализа сердечного ритма изучаемые параметры распределились в следующей последовательности по степени убывания: T_i , LF/HF.

Значение коэффициента самоорганизации S_k , равное единице, выступает своеобразной границей между нормальным состоянием регуляторных систем организма человека и состояниями, обусловленными недостаточностью или неадекватностью приспособительных систем организма, для которых его значение становится меньше единицы.

Состояния автономной нервной системы, при которых значения коэффициента самоорганизации S_k и коэффициента состояния тонуса T_i принимают значения меньше единицы, можно считать критическими.

Заключение. Информационно-статистический подход к анализу variability сердечного ритма позволяет с большей точностью оценить функциональное состояние регуляторных систем организма по сравнению с традиционными методами анализа ВСР. Этот факт может иметь существенное значение для оценки биологической и социальной адаптации человека к различным условиям среды обитания и образу жизни, для оценки реактивности и устойчивости организма при различных экстремальных воздействиях.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Malik M., Bigger J.T., Camm A.J., Kleiger R.E., Malliani A., Moss A.J., Schwartz P.J. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal* 1996; 17(3): 354–381.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. В кн.: Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение. Тезисы докладов Международного симпозиума. Ижевск: УдмГУ; 2003; с. 201–255.
3. Goldberger A.L., West B.J. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 504: 195–213, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1987.tb48733.x>.
4. Peng C.-K., Havlin S., Stanley H.E., Goldberger A.L. Quantification of scaling exponents and cross over phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995; 5(1): 82–87, <http://dx.doi.org/10.1063/1.166141>.
5. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-американского общества стимуляции и электрофизиологии. Variability сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Вестник аритмологии 1999; 11: 53–78.
6. Миронова Т.Ф., Мионов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца. Челябинск: Челябинский Дом печати; 1998.
7. Shannon C.E., Weaver W. The mathematical theory of communications. Urbana: University of Illinois Press; 1949.
8. Пригожин И. Время, структура и флуктуации. Успехи физических наук 1980; 131(2): 185–207, <http://dx.doi.org/10.3367/UFNr.0131.198006a.0185>.
9. Баевский Р.М., Парин В.В. Введение в медицинскую кибернетику. М: Медицина; 1966.
10. Мухина И.В., Леванов В.М., Ковалева Г.В., Широкий Г.Б., Иляхинский А.В., Куликов Д.Д. Диагностическая значимость метода анализа variability сердечного ритма, основанного на оценке информационной энтропии бета-распределения, при оценке состояния пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Функциональная диагностика 2013; 1: 47–54.
11. Широкий Г.Б., Иляхинский А.В., Леванов В.М., Мухина И.В. Распределение Дирихле как модель состояния адаптационных регуляторных систем организма человека при анализе variability сердечного ритма. Клиническая телематика и телемедицина 2013; 10(9): 75–78.
12. Серета Ю.С. Проблемы информационно-статистической теории. Н. Новгород: ООО «Типография «Поволжье»; 2007; 356 с.

References

1. Malik M., Bigger J.T., Camm A.J., Kleiger R.E., Malliani A., Moss A.J., Schwartz P.J. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal* 1996; 17(3): 354–381.
2. Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V., et al. Analiz variability serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem. V kn.: Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i prakticheskoe primeneniye. Tezisy dokladov Mezhdunarodnogo simpoziuma [Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems. In: heart rate variability: theoretical aspects and practical application. Abstracts of International symposium]. Izhevsk: UdmGU; 2003; p. 201–255.
3. Goldberger A.L., West B. J. Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 504: 195–213, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1987.tb48733.x>.
4. Peng C.-K., Havlin S., Stanley H.E., Goldberger A.L. Quantification of scaling exponents and cross over phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995; 5(1): 82–87, <http://dx.doi.org/10.1063/1.166141>.
5. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical application. *Vestnik aritmologii* 1999; 11: 53–78.
6. Mironova T.F., Mironov V.A. Klinicheskiy analiz volnovoy struktury sinusovogo ritma serdtsa [Clinical analysis

of the cardiac sinus rhythm wave structure]. Chelyabinsk: Chelyabinskiy Dom pechati; 1998.

7. Shannon C.E., Weaver W. *The mathematical theory of communications*. Urbana: University of Illinois Press; 1949.

8. Prigogine I. Time, structure, and fluctuation. *Uspekhi fizicheskikh nauk* 1980; 131(2): 185–207, <http://dx.doi.org/10.3367/UFNr.0131.198006a.0185>.

9. Baevskiy P.M., Parin V.V. *Vvedenie v meditsinskuyu kibernetiku* [Introduction to medical cybernetics]. Moscow: Meditsina; 1966.

10. Mukhina I.V., Levanov V.M., Kovaleva G.V., Shirokiy G.B., Ilyakhinskiy A.V., Kulikov D.D. A diagnostic value

of the heart rate variability analysis based on the assessment of information entropy of beta-distribution in evaluation of patients with cerebral vascular diseases. *Funktsional'naya diagnostika* 2013; 1: 47–54.

11. Shirokiy G.B., Ilyakhinskiy A.V., Levanov V.M., Mukhina I.V. Dirichlet distribution as a model of the state of adaptation regulatory human body systems in analyzing heart rate variability. *Klinicheskaya telemekhanika i telemeditsina* 2013; 10(9): 75–78.

12. Sereda Yu.S. *Problemy informatsionno-statisticheskoy teorii* [Problems of informational and statistical theory]. Nizhny Novgorod: OOO "Tipografiya "Povolzh'e"; 2007; 356 p.