

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра динамического моделирования и биомедицинской инженерии
наименование кафедры

**Синхронизация вегетативных контуров регуляции кровообращения
у пациентов с COVID-19**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студента (ки) 2 курса 2281 группы

направления 12.04.04 «Биотехнические системы и технологии»
код и наименование направления

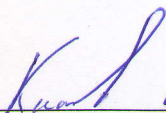
институт физики

наименование факультета, института, колледжа

Вербицкий Семен Михайлович

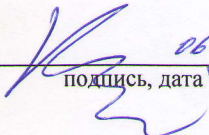
фамилия, имя, отчество

Научный руководитель
профессор, д.м.н., доцент
должность, уч. степень, уч. звание

 06.06.2022
подпись, дата

А.Р. Киселев
инициалы, фамилия

Зав. кафедрой
д.ф.-м.н., доцент
должность, уч. степень, уч. звание

 06.06.2022
подпись, дата

А.С. Карavaев
инициалы, фамилия

Саратов 2022

Содержание

| | |
|----------------------------|----|
| Введение..... | 3 |
| Критерий Манна-Уитни..... | 7 |
| Запись сигнала..... | 9 |
| Обработка сигнала..... | 10 |
| Полученные результаты..... | 13 |
| Вывод..... | 15 |
| Список источников..... | 17 |

Введение

В 2019 году мир столкнулся с эпидемией новой болезни, которая была названа COVID-19. Так как данное заболевание передается воздушно-капельным путем и может поразить организм людей всех возрастов, оно смогло распространиться по всей планете с высокой скоростью, поражая миллионы людей. В зависимости от здоровья, физической формы, возраста и ряда других факторов, болезнь может протекать в легкой форме, характеризуясь симптомами обычной простуды, или вовсе отсутствием каких-либо симптомов и в тяжелой форме, вызывая вирусную пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром, вирусный миокардит и другие виды поражения организма, характерные для серьезных простудных заболеваний. Также, в случае наличия у зараженного хронических заболеваний различного характера, COVID-19 способствует их обострению и приводит к осложнениям. Например, в число осложнений входят полиорганная недостаточность, септический шок, венозная тромбоэмболия, инфаркт миокарда [1]. К наиболее распространённым симптомам заболевания относятся повышенная температура тела, утомляемость и сухой кашель. В редких случаях поражение вирусом детей и подростков, предположительно, может приводить к развитию воспалительного синдрома. Также возможны долгосрочные осложнения, называемые постковидным синдромом.

Основной способ распространения вируса — воздушно-капельный: он попадает в организм через дыхательные пути на каплях, оставленных в воздухе зараженными при чихании или кашле. Так же, вирус может попасть в организм, если человек прикоснется к какой-либо поверхности, покрытой зараженными каплями и затем перенесет их на слизистые носа, рта или глаз. Так как заболевание является относительно новым, у людей нет приобретенного иммунитета, что ставит под угрозу заражения людей всех возрастов. В России пациент считается выздоровевшим и готовым к труду после одного отрицательного теста ПЦР. Из собранных статистических данных известно, что

наиболее тяжёлые формы болезни с большей вероятностью могут развиваться у двух категорий людей: первая — это пожилые люди, чей иммунитет ослаблен в силу возраста, ко второй категории относятся люди с некоторыми сопутствующими заболеваниями, такими как астма, диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы [2]. У большинства заразившихся инфекция протекает в лёгкой форме или бессимптомно. Примерно в 15 % случаев заболевание протекает в тяжёлой форме с необходимостью применения кислородной терапии, ещё в 5 % состояние больных критическое. Коэффициент смертности от инфекции оценивается примерно в 0,68 %.

Вирус COVID-19 опасен так же и тем, что имеет довольно длительный инкубационный период, который может длиться до двух недель. На время данного периода, вирус может никак себя не проявлять, однако, зараженный уже может передать болезнь другим людям, вследствие чего, является опасным для окружающих. Данное обстоятельство, вкупе с постоянно растущим количеством зараженных, делают невозможным своевременное полное лабораторное обследование большого количества людей в стандартных условиях работы поликлиники. В этой ситуации является перспективным развитие методов раннего неинвазивного скрининга, которые позволят массово выявлять людей, зараженных COVID-19, используя непродолжительные по времени и относительно дешевые виды тестирования. Такие подходы позволяют значительно снизить нагрузку на лаборатории во время эпидемий и пандемий, повысить эффективность противоэпидемических мероприятий.

Одним из таких перспективных методов направлением является мониторинг вегетативной регуляции кровообращения. В нескольких известных работах показано, что коронавирус 2 (SARS-CoV-2), связанный с тяжелым острым респираторным синдромом, влияет на динамику системы кровообращения путем секреции ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Точкой входа в клетку для SARS-CoV-2 является ACE2, который является компонентом ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и участвует в

регуляции работы сердечно-сосудистой системы [1].

На данный момент, учеными получены данные о взаимодействии ACE2 и вегетативной нервной системы. Изменения объема секреции АПФ2 существенно влияют на вегетативную регуляцию кровообращения, модулируют работу симпатического и парасимпатического контуров, вызывают изменения в долгосрочной и краткосрочной регуляции артериального давления, предотвращают или вызывают развитие артериальной гипертензии [2].

Также было показано, что течение COVID-19 заметно тяжелее у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что может быть связано с повышенной секрецией АПФ2 у этих пациентов по сравнению со здоровыми людьми [3-5]. С другой стороны, у больных COVID-19 без выявленных патологий сердечно-сосудистой системы также была повышена секреция АПФ2, что предположительно было связано с активностью вируса SARS-CoV-2.

Для диагностики состояния вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы могут использоваться различные методы, в том числе линейные подходы, основанные на статистическом и спектральном анализе RR-интервалов [6, 7], а также нелинейные подходы, рассматривающие компоненты ССС как взаимодействующие генераторы сигналы сложной формы [6, 7]

Несколько исследований показали, что такие методы являются многообещающими инструментами для диагностики COVID-19. Например, в работе [8] исследованы спектральные и временные индексы RR-интервалов, а также стандартное отклонение RR-интервалов (индекс SDNN). В этой работе установлено, что снижение активности симпатической регуляции и повышение активности парасимпатической регуляции коррелируют с худшим прогнозом естественного течения у пациентов с COVID-19. Свойства сигналов ВСР изменяются на ранних стадиях COVID-19, что было доказано в [9], путем подгонки нелинейной модели к каждому субъекту, ВСР отслеживался до и после первого положительного теста на COVID-19.

Другая работа показала статистически значимую разницу между здоровыми субъектами и пациентами с COVID-19 путем применения выборочной энтропии к интегрированным преобразованным вероятностным сигналам (сигналы частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления), общей символической энтропии динамики и параметрам связки, однако только перекрестные -энтропийные индексы, рассчитанные по сигналам ВСР и систолического давления, показали статистически значимую разницу между тяжелыми и легкими случаями COVID-19. Этот результат способствовал гипотезе о том, что тяжесть COVID-19 связана с расстройством PAC, и побуждает к дальнейшим исследованиям.

В то же время ни в одном из исследований не сообщалось о подробном анализе фазовой динамики вегетативной регуляции ССС при COVID-19. В рамках нашей предыдущей работы мы уделяли большое внимание разработке методов изучения не только индивидуальной активности вегетативных регуляторных петель, но и их сопряженности [10, 11]. Показано, что фазовый анализ ССС является перспективным инструментом для клинической практики, в частности, для коррекции терапии больных АГ и перенесших инфаркт миокарда [12-14]. Нами показано, что суммарный процент индекса фазовой синхронизации (индекс S) является чувствительным показателем состояния ССС [15, 16] и является показателем специфических патологий [12-14].

Таким образом, цель данной работы — выяснить, является ли уровень синхронизации вегетативных контуров регуляции кровообращения показателем, способным установить статистически важную разницу между выборкой людей, больных COVID-19 и здоровых.

Критерий Манна-Уитни

U-критерий Манна-Уитни – непараметрический критерий, который используется в случаях, когда требуется оценить степень схожести двух выборок данных относительно какого-либо количественно измеряемого признака. Важным условием для расчета критерия Манна-Уитни является независимость и несвязанность выборок, которые участвуют в исследовании. Данный критерий широко используется в разных прикладных областях, таких как медицина, где с его помощью можно удобно анализировать различия между выборками больных, оценивая эффективность лекарственных препаратов, методик лечения и т.д. Для обеих выборок данных составляется ранговая шкала — от меньшего значения к большему. Если возникает ситуация, когда значения в выборках количественно совпадают, им присваивается ранг, равный сумме мест, на которые они претендуют в ранговой шкале, деленный на количество совпадающих значений. При расчете критерия Манна-Уитни первостепенную роль играют не количественные значения в выборках, а их места в ранговой шкале. Тест позволяет сравнить два ранжированных массива данных и оценить ширину перекрещивающихся зон по ранговой шкале, от которой и будет зависеть степень различия выборок. Мерой отличия является число T - сумма рангов для каждой из групп. Величина значения критерия Манна-Уитни пропорциональна степени схожести выборок — чем она больше, тем более низка вероятность существования различия между группами.

Условия использования критерия Манна-Уитни

1. Выборки должны содержать менее 60 количественно измеренных значений.
2. Выборки должны содержать 3 и более количественно измеренных значений.
3. Четкого соответствия количества значений в обеих выборках не требуется для использования критерия Манна-Уитни, однако сильная разница также недопустима.

$$U = n_x * n_y + \frac{n(n+1)}{2} - T \quad (1)$$

где n_x и n_y – объемы выборок; n – объем выборки, имеющей большую ранговую сумму, T – большая сумма рангов из выборок X и Y

Алгоритм расчета U-критерия Манна-Уитни

Когда нами получены две независимые и несвязанные выборки данных, число значений в каждой из которых больше 3 и меньше 60, требуется выдвинуть так называемую «рабочую» гипотезу $H_1(\bar{X}_r - \bar{Y}_r \neq 0)$, т. е. предположить, что уровень различия имеет статистическую значимость.

1. Сгруппировать значения каждой из выборок в ранжированные ряды, то есть расставить в них от меньшего значения количественного признака к большему и определить для каждого значения номер в получившейся шкале.

Ранжирование – это процесс присваивания каждому значению в обеих выборках своего ранга-места в шкале, выстроенной от наименьшего значения в выборке до наибольшего.

2. Сложить все значения рангов в первой и второй выборках.

3. Вычислить, для какой из выборок ранговая сумма T является наибольшей.

4. Вычислить эмпирическое значение U-критерия (U) (по формуле (11)).

5. Определить по таблице 1 критическое значение ($U_{кр}$) Критерия Манна-Уитни

6. Сделать заключение о степени достоверности различия выборок по определенному признаку можно путем сравнения вычисленного эмпирического (U) и критического ($U_{кр}$) значений критерия Манна-Уитни.

| | | |
|---|---------------------------|---|
| Решение о принятии гипотезы | Условия принятия гипотезы | Вывод о достоверности различий между уровнем признака в рассматриваемых выборках |
| Гипотезу H_0 принимают | $U > U_{кр}$ | Различия не являются статистически достоверными и носят случайный характер $\bar{X}_r = \bar{Y}_r$ |
| Гипотезу H_1 принимают (гипотезу H_0 отвергают) | $U \leq U_{кр}$ | Различия являются статистически достоверными $\bar{X}_r - \bar{Y}_r \neq 0$ |

Таблица 1.

Запись сигнала

Отобранные пациенты с COVID-19 соответствуют следующим критериям включения: отсутствие соматической патологии; лабораторно подтвержденный случай COVID-19; Все испытуемые, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие на медицинское вмешательство и обработку своих персональных данных. В исследование были включены 32 здоровых добровольца (в возрасте от 17 до 23 лет, 22 женщины и 10 мужчин) и 32 пациента с COVID-19 (в возрасте от 25 до 68 лет, 14 женщин и 18 мужчин). Все пациенты с COVID-19 имели легкое течение заболевания и не нуждались в кислородной поддержке.

Проводили одновременную регистрацию электрокардиографического (ЭКГ) и фотоплетизмографического (ФПГ) сигналов (сигнал кровенаполнения, регистрируемый оптическим датчиком с активной подсветкой и установкой

отраженного света). Сигналы регистрировали с помощью стандартного полиграфа ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» (ООО «Медиком МТД», Таганрог, Россия). Полосовой фильтр был установлен на 0,05–100 Гц, а частота дискретизации — на 250 Гц при 14-битном разрешении. Сигналы ЭКГ регистрировали в I стандартном отведении (дифференциальный сигнал от запястий двух рук) и сигналы ФПГ регистрировали от мочки уха [15]. Сигналы ФПГ регистрировали с помощью датчика отраженного зеленого света [16]. Экспериментальные сигналы регистрировались в состоянии покоя в горизонтальном положении. Продолжительность каждой записи составляла 20 минут. На рисунке 3 показаны типичные примеры экспериментальных сигналов.

Обработка сигнала

Сигналы ВСР оценивали по сигналам ЭКГ путем расчета последовательности интервалов между сокращениями (RR-интервалов).

Полученные сигналы интерполировались кубическими b -сплайнами, как это рекомендовано в [8], в результате чего получали эквидистантные временные ряды RR-интервалов с частотой дискретизации 5 Гц.

На следующем этапе обработки сигналов были обнаружены интервалы фазовой синхронизации между НЧ-колебаниями в RR-интервалах и ФПГ-сигналами по методике, предложенной в [20]. Чтобы ввести фазу НЧ-колебаний в экспериментальные сигналы, мы отфильтровали экспериментальные сигналы с помощью полосового фильтра (0,06-0,14 Гц) и получили сигналы $\xi(t)$. Эта методика активно использовалась для исследования сигналов различной природы [21].

Сигнал $\xi(t)$ представлял собой комплексную функцию времени, которая определяется следующим образом:

$$\xi(t) = s(t) + i\tilde{s}(t) = A(t)e^{i\varphi(t)} \quad (2)$$

где $s(t)$ был сигналом ВСР или ФПГ, $A(t)$ и $\varphi(t)$ были, соответственно, амплитудой и фазой аналитического сигнала, а функция $\tilde{s}(t)$ была преобразованием Гильберта $s(t)$,

$$\tilde{s}(t) = \frac{1}{\pi} P.V. \int \frac{s(\tau)}{t-\tau} d\tau \quad (3)$$

где PV означает, что интеграл взят в смысле главного значения Коши. Затем фаза $\varphi(t)$ вводилась как

$$\varphi(t) = \arctan \frac{\tilde{s}(t)}{s(t)} \quad (4)$$

Затем вычисляем разность фаз

$$\Delta\varphi = \varphi_1 - \varphi_2 \quad (5)$$

где φ_1 – фаза НЧ-колебаний – сигнал RR-интервалов, а φ_2 – фаза НЧ-колебаний в сигнале ФПГ.

Линейная аппроксимация разности фаз $\Delta\varphi$ в скользящем окне выполнялась для выявления интервалов фазовой синхронизации. Интервалы сигнала $\Delta\varphi$, аппроксимированные близкой к горизонтали линией (что означает, что $|\Delta\varphi| < \text{const}$), считались соответствующими интервалам фазовой

синхронизации (4). Для количественной оценки частоты синхронных интервалов рассчитывали общий процент индекса фазовой синхронизации (индекс S). Индекс S представляет собой отношение суммарных длин d_k к интервалам синхронизации к суммарной длительности T сигнала:

$$S = \frac{\sum_{i=0}^{N-1} d_k}{T} * 100 \quad (6)$$

где k — счетный номер интервала синхронизации, а N — общее количество интервалов. Индекс S представляет собой относительное время существования петель вегетативной регуляции в режиме фазовой синхронизации.

Полученные результаты

Индексы S рассчитывали для здоровых добровольцев и пациентов с COVID-19. Отдельные значения индексов S показаны на рис . 2

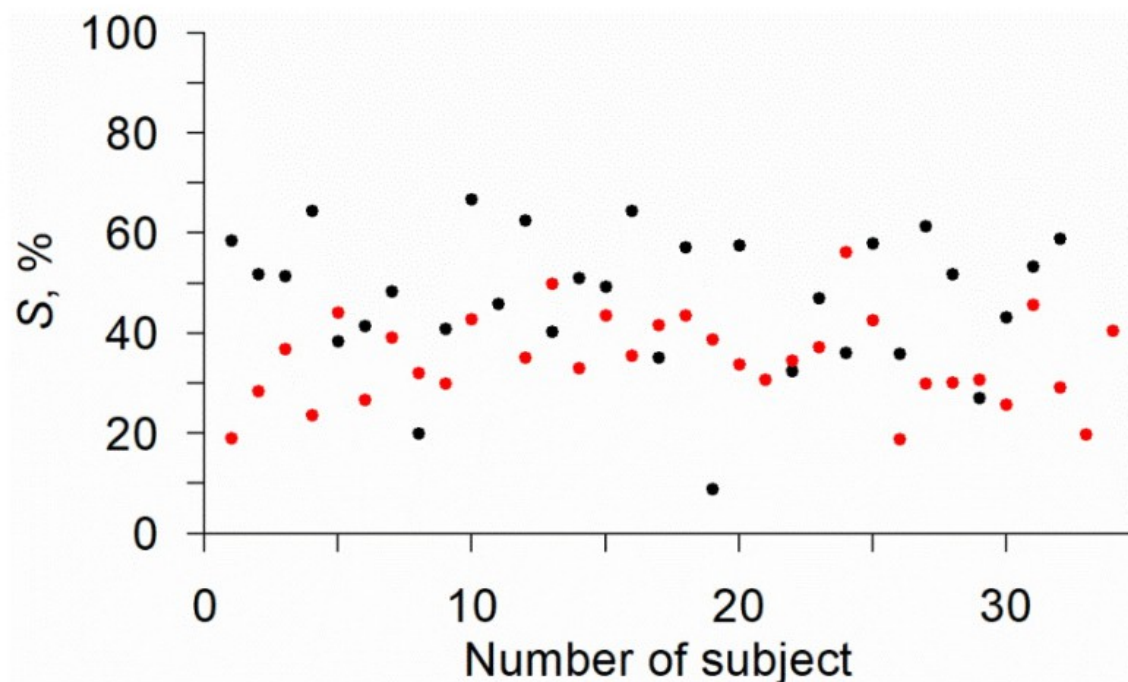


Рисунок 1 - Точечный график индивидуальных значений S-индекса у здоровых добровольцев (черный цвет) и пациентов с COVID-19 (красный цвет).

Максимальное значение индекса S среди здоровых добровольцев составило 67%, среди больных COVID-19 – 56%; минимальные значения индекса S составили 9% и 19% соответственно.

На рис. 2 видно, что значения S-индексов имеют тенденцию к снижению у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми добровольцами. Результаты статистического анализа представлены на рисунке 3.

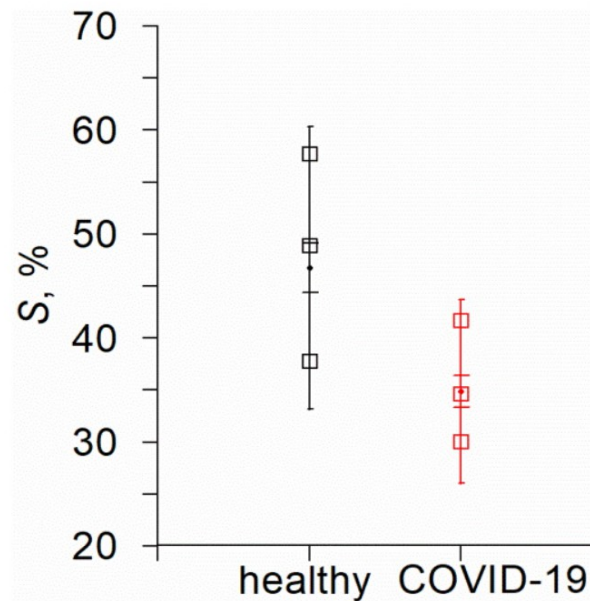


Рисунок 2 - Распределение значений S - индекса, рассчитанных для здоровых добровольцев (черные) и больных COVID-19 (красные). Точки показывают средние значения, столбцы ошибок с широкими заглавными буквами указывают на стандартную ошибку, столбцы ошибок с узкими заглавными буквами указывают на стандартное отклонение, а незакрашенные квадраты представляют собой 3-квартили.

Результаты, представленные на рисунке 2, демонстрируют, что средние значения индекса S у пациентов с COVID-19 ниже по сравнению со здоровыми добровольцами. U -критерий Манна-Уитни позволяет выявить достоверную разницу значений S в группах здоровых людей и больных: $U_{\text{эмп.}} = 227$, $U_{0,05} = 415,0$. U -критерий Манна-Уитни подтвердил, что разница в среднегрупповых S -показателях статистически значима при $p \leq 0,05$.

Так же, при анализе временных рядов кардиоинтервалов, интерес представляет спектр мощности, на котором можно увидеть и оценить различные частотные составляющие, каждая из которых отражает активность определенной системы регуляции сердечного ритма

Вывод

Основным выводом исследования стало то, что индекс S, соответствующий частоте интервалов фазовой синхронизации между петлями вегетативной регуляции, был ниже у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми добровольцами. U-критерий Манна-Уитни подтвердил, что разница между средними по группе значениями S-индекса была статистически значимой.

Мы наблюдали снижение индекса S у пациентов с COVID-19, несмотря на известные результаты других исследователей, которые предполагали активацию симпатического контроля за счет экспрессии ACE2 [17]. Это может свидетельствовать о том, что реакция вегетативной регуляции на вирусные инфекции является более сложной, чем предполагалось ранее: присутствие вируса повышало активность симпатических петель регуляции и в то же время уменьшало силу их сопряжения. Этот результат требует дополнительных исследований.

Актуален вопрос о специфичности полученных результатов. Согласно результатам [18], заражение различными типами вирусов может повышать концентрацию ACE2. Кроме того, подобные эффекты могут быть вызваны некоторыми патологиями, поражающими РАС (сахарный диабет, заболевания почек) [18], некоторыми патологиями кардиологического [19] и гинекологического профиля [20]

Усредненные по группе значения S-индекса достоверно различались между группами здоровых добровольцев и пациентов с COVID-19. Однако чувствительность и специфичность индивидуальной классификации были невысокими (рис. 2). Влияние возраста и пола на индивидуальные значения S-индекса требует дальнейшего тщательного изучения. Эти наблюдения и соображения подчеркивают ограничения диагностики, основанной на S-индексе.

Однако, несмотря на эти ограничения, S-индекс в сочетании с другими известными методами, основанными на спектральном анализе интервалов RR и нелинейных методах анализа данных, является перспективной основой для системы скрининга вирусных заболеваний. Индекс S оценивает степень взаимодействия между петлями вегетативной регуляции, а не их индивидуальную динамику, и, следовательно, статистически независим от других известных индексов и при использовании в сочетании с ними дает дополнительную информацию, связанную с изменениями в динамике вегетативного контроля кровообращения, повышение чувствительности и достоверности анализа

Несколько известных исследований показали, что вегетативный контроль кровообращения является чувствительным показателем психофизического состояния и может использоваться для выявления различных патологий, в том числе вирусных инфекций и COVID-19.

В данной работе мы сравнили группы здоровых добровольцев и больных COVID-19 с помощью разработанного ранее показателя суммарного процента фазовой синхронизации между вегетативными контурами управления ССС.

Полученные результаты показали, что усредненные по группе значения предложенного ранее индекса были ниже у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми добровольцами. Статистический анализ результатов обнадеживает и позволяет предположить, что индекс S отражает наличие вирусного заболевания. Это делает этот индекс перспективной основой для неинвазивной скрининговой диагностики вирусных заболеваний, в частности COVID-19. Таким образом, достигнута поставленная цель работы-нам удалось выяснить, является ли уровень синхронизации вегетативных контуров регуляции кровообращения показателем, способным установить статистически важную разницу между выборкой людей, больных COVID-19 и здоровых.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- [1] Imai U, Kuba K., Penninger J.M. Discovery of angiotensin converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol* 2008; 93(5): 543-8. doi: 10.1113/expphysiol.2007.040048.
- [2] Xia H., Lazartig E. Angiotensin converting enzyme 2: central regulator of cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12(3): 170-5. doi: 10.1007/s11906-010-0105-7 .
- [3] Zheng Yu, Ma Yu, Zhang Ji, Xie H. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(5): 259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5 .
- [4] Dan S, Pant M, Upadhyay SK. Mortality rate in patients with cardiovascular diseases caused by COVID-19: a global health problem and paradigm in the current pandemic. *Curr Pharmacol Rep* 2020: 1-10. doi: 10.1007/s40495-020-00239-0 .
- [5] Sylhol F., Sarlon G., Deharo J.K., Weiss B. A decrease in ACE2 levels causes excessive stimulation of the renin-angiotensin system in COVID-19: should we block the renin-angiotensin system? *Hypertens Res* 2020; 43(8): 854-856. doi: 10.1038/s41440-020-0476-3 .
- [6] Kiselev A.R., Karavaev A.S. The intensity of fluctuations in the variability of the photoplethysmographic signal at frequencies of 0.04–0.4 Hz is an effective marker of hypertension and coronary heart disease in men, *Arterial pressure* 2020; 29(1): 55-62, DOI:10.1080/08037051.2019.1645586.
- [7] Kiselev A.R., Mironov S.A., Karavaev A.S., Kulminsky D.D., Skazkina V.V., Borovkova E.I., Shvartz V.A., Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D. Comprehensive assessment of vegetative control of the cardiovascular system using photoplethysmograms recorded from the earlobe and fingers. *Physiol Meas* 2016; 37(4): 580-95. doi: 10.1088/0967-3334/37/4/580.
- [8] Elliott P., Anderson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., etc. Classification of cardiomyopathies: statement on the position of the European Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart J* 2008;

- 29(2): 270-276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342> .
- [9]Hirten R.P., Danieleto M., Tomalin L.K., Choi H., Zweig M., Golden E., etc. Using physiological data from wearable devices to detect infection and symptoms of SARS-CoV-2 and predict the diagnosis of COVID-19: an observational study. *J Med Internet Res* 2021; 23(2): e26107. <https://doi.org/10.2196/26107> .
- [10]Hirten R.P., Danieleto M., Tomalin L.K., Choi H., Zweig M., Golden E., etc. Using physiological data from wearable devices to detect infection and symptoms of SARS-CoV-2 and predict the diagnosis of COVID-19: an observational study. *J Med Internet Res* 2021; 23(2): e26107.<https://doi.org/10.2196/26107>.
- [11]Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Kiselyov A.R., Gridnev V.I., Ruban E.I., and others. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos* 2009; 19(3): 033112.<https://doi.org/10.1063/1.3187794>.
- [12]Kiselev A.R., Mironov S.A., Karavaev A.S., Kulminsky D.D., Skazkina V.V., Borovkova E.I., et al. Comprehensive assessment of the autonomic regulation of the cardiovascular system using photoplethysmograms taken from the earlobe and fingers. *Physiol Meas* 2016; 37(4):580-595. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/37/4/580> .
- [13]Ponomarenko V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I., Bezruchko B.P. Synchronization of low-frequency oscillations in the cardiovascular system: An application to medical diagnosis and treatment. *Eur Phys J Spec Top* 2013; 222(10): 2687-2696. <https://doi.org/10.1140/epjst/e2013-02048-1> .
- [14]Kiselev A.R., Gridnev V.I., Prokhorov M.D., Karavaev A.S., Posnenkova O.M., Ponomarenko V.I., et al. Assessment of the 5-year risk of cardiovascular complications in patients who have suffered acute myocardial infarction using synchronization of 0.1-hertzian rhythms in the cardiovascular system. *Ann Noninvasive Electrocardiology* 2012; 17(3):204-213. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2012.00514.x> .
- [15]Capoferry G., Osthoff M., Egli A., Stokl M., Bassetti S. Relative bradycardia in

patients with COVID-19. *Clin Microbiol Infect* 2020; S1198-743X(20)30495-X. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.013.

[16] Wang D., Hu B., Hu S., Zhu F., Liu S., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with pneumonia infected with the new coronavirus 2019 in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 : 1061-1069.

[17] Xia H., Lazartig E. Angiotensin converting enzyme 2: central regulator of cardiovascular function. *Curr Hypertension*, 2010; 12(3): 170-175.

[18] Diaz H.S., Toledo S., Andrade D.K., Marcus New Jersey, Del Rio R. Neuroinflammation in heart failure: a new understanding of an old disease. *J Physiol* 2020; 598(1): 33-59.

[19] Zheng Yu, Ma Yuit, Zhang Ji, Xie H. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17(5): 259-260.

[20] Neufeld I.V., Kiselev A.R., Karavaev A.S., Prokhorov M.D., Gridnev V.I., Ponomarenko V.I., etc. Vegetative control of the cardiovascular system in pre- and postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2015; 16(1): 11-20.