

## АНАЛИЗ ПЕРСИСТЕНТНОСТИ ФЛУКТУАЦИЙ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА КРЫС

© 2015 г. Л.В. Мезенцева, С.С. Перцов, В.К. Хугаева\*

Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина,  
125315, Москва, ул. Балтийская, 8;

\*Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8

E-mail: L.V.Mezentseva@mail.ru

Поступила в редакцию 27.05.15 г.

После доработки 23.06.15 г.

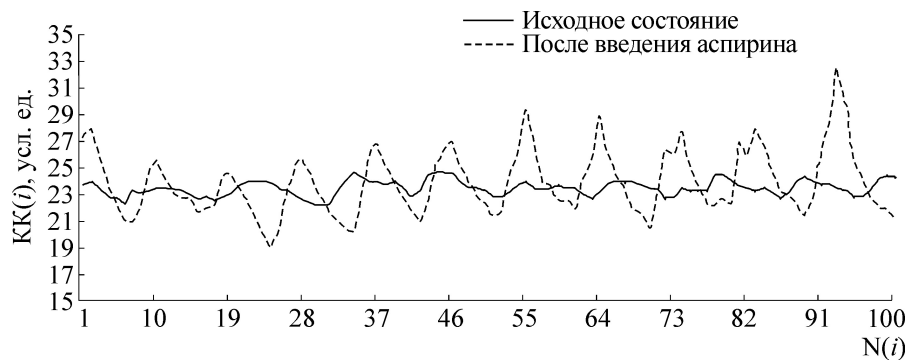
Изучена нелинейная динамика флуктуаций почечного кровотока у крыс в исходном и в возмущенном состоянии. Возмущением являлось внутримышечное воздействие раствора аспирина в 0,9% физиологическом растворе в дозе 0,5 мг на 100 г массы. Капиллярный кровоток правой почки крысы измеряли методом лазерной доплеровской флоуметрии. Анализировали персистентность этих временных рядов методом Херста. Результаты исследований показали, что исходные временные ряды персистентные, их индекс Херста равен  $H = 0,817 \pm 0,041$ . Статистические характеристики возмущенных временных рядов значительно отличались от исходных. В то же время возмущенные временные ряды оставались персистентными. Их индекс Херста равен  $0,677 \pm 0,057$ , его снижение по сравнению с исходными рядами было недостоверно.

*Ключевые слова:* нелинейная динамика флуктуаций кровотока, персистентность, микроциркуляция.

Скорость кровотока, наряду с частотой сердечных сокращений и артериальным давлением, является важным физиологическим показателем, характеризующим состояние системы кровообращения у млекопитающих. Физиологические и медицинские сигналы имеют сложную структуру и частотно-временные характеристики, а соответствующие временные ряды часто являются проявлениями динамического хаоса. Одним из важных показателей, используемых для анализа хаотических процессов различной природы (биологических, экономических и других), является показатель Херста [1,2]. Этот показатель позволяет оценивать персистентность (трендовость) исследуемых процессов, дифференцировать персистентные временные ряды от случайных и выполнять классификацию различных временных рядов по их трендовости. Известно, что процессы, происходящие в сердечно-сосудистой системе, являются проявлениями динамического хаоса, вследствие чего методы теории детерминированного хаоса нашли широкое применение для анализа нелинейной динамики сердечного ритма [3–5]. Тот факт, что временные ряды, описывающие процессы микроциркуляции, являются проявлениями динамического хаоса, подтверждается как

экспериментальными, так и теоретическими исследованиями, и это широко используется в клинике. Так, в работе [6] авторы используют методы теории детерминированного хаоса для анализа взаимосвязи между показателями нелинейной динамики флуктуаций кожного кровотока в области крестца у пациентов с риском образования пролежней и вазодилаторными функциями. Временные ряды, описывающие флуктуации кровотока, регистрировали методом лазерной доплеровской флоуметрии и оценивали экспоненты Ляпунова, показатель Херста, корреляционную размерность хаоса. Исследования показали эффективность этих показателей для прогноза состояния вазодилаторных функций.

Наши предыдущие исследования [5] показали эффективность использования метода Херста для классификации различных режимов кардиодинамики по признаку персистентности и выявления прогностически неустойчивых режимов с повышенным риском возникновения сердечных патологий. Целью настоящего исследования явилось расширение области применения этих подходов и переход от временных рядов кардиоинтервалов к временным рядам, описывающим динамику флуктуаций показателей микроциркуляции почечного кровотока у крыс.



**Рис. 1.** Динамика флуктуаций капиллярного кровотока (КК) правой почки крысы в исходном состоянии и спустя 50 мин после введения аспирина. Ось абсцисс – номера точек временного ряда. Ось ординат – амплитуда флуктуаций капиллярного кровотока, усл. ед.

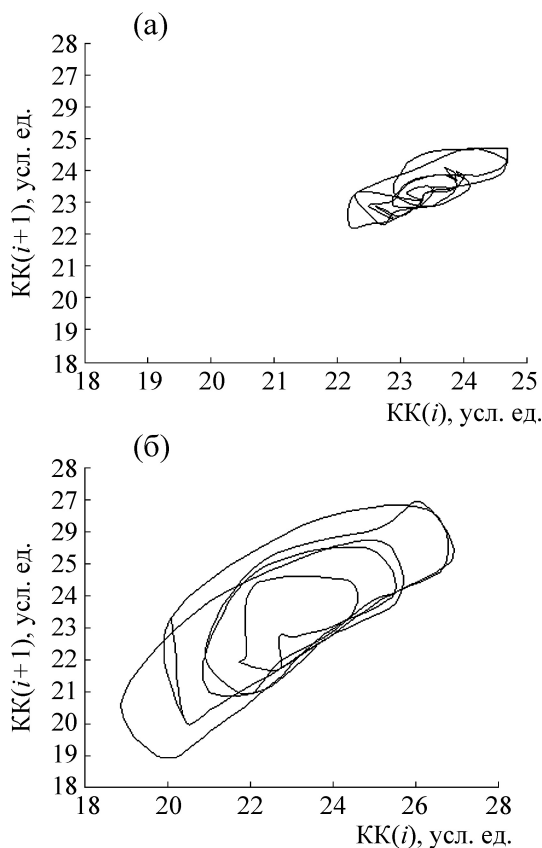
## МЕТОДИКА

Опыты проводили на 10 крысах массой 200–210 г под нембуталовым наркозом (5 мг на 100 г массы). Капиллярный кровоток правой почки крысы измеряли методом лазерной доплеровской флоуметрии [7,8] с помощью флоуметра «ЛАКК-01» фирмы «ЛАЗМА». Частота записи 10 Гц, время записи – 2 мин, число точек периодограмм – более 1000, интервал дискретизации – 0,1 с. Результаты экспериментов вводили в компьютер, где проводились их дальнейший математический анализ с помощью специально разработанной программы SNAOS, v. 3.0. Рассчитывали безразмерный показатель в виде отношения размаха ( $R$ ) накопленного отклонения от среднего значения соответствующего временного ряда к среднеквадратичному отклонению ( $S$ ) этого ряда. Зависимость параметра ( $R/S$ ) от времени наблюдения, построенную в двойном логарифмическом масштабе, аппроксимировали прямой линией и оценивали персистентность исследуемого временного ряда путем расчета углового коэффициента  $H$ , называемого показателем Херста [1,2,9]. Кроме этого, проводили стандартный статистический анализ исследуемых временных рядов, а также геометрический анализ аттракторов путем построения фазовых портретов. Расчеты проводили в исходном и возмущенном состоянии микроциркуляции капиллярного кровотока, где возмущением являлось внутримышечное воздействие аспирина в 0,9% физиологическом растворе в дозе 0,5 мг на 100 г массы. Выбор дозы обусловлен ранее проведенными исследованиями [7], свидетельствующими о значимых изменениях показателей микроциркуляции почечного кровотока крыс на фоне введения именно такой дозы препарата. Капиллярный кровоток правой почки крысы записывали до и

спустя 50 мин после введения препарата. Статистический анализ временных рядов КК-интервалов, а также аппроксимацию зависимости параметра  $R/S$  от времени, построенной в двойном логарифмическом масштабе, выполняли с применением стандартного пакета прикладных программ Excel. Достоверность различия показателей оценивали с помощью критерия Стьюдента.

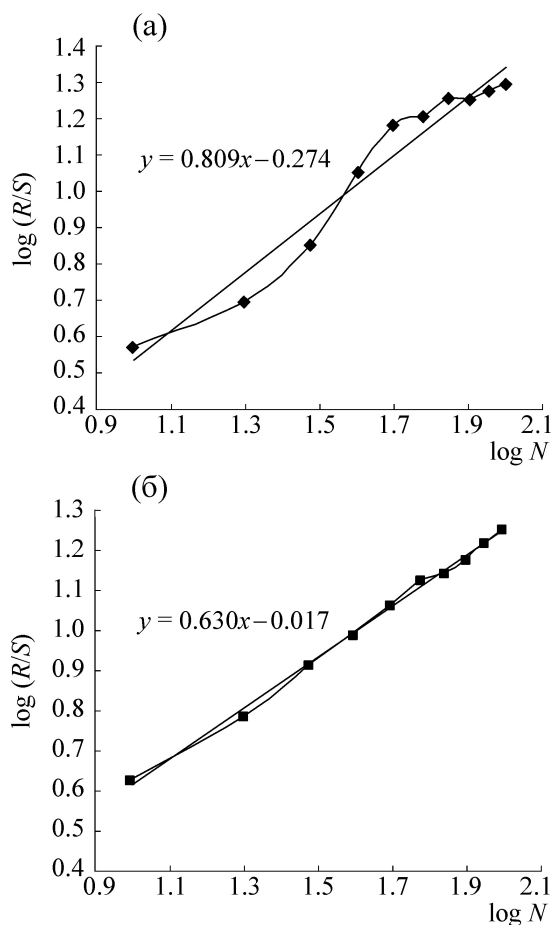
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований показали, что как статистические, так и геометрические характеристики возмущенных временных рядов, описывающих флуктуации почечного кровотока у крыс спустя 50 мин после введения аспирина, отличаются от исходных. Это можно видеть из рис. 1, на котором показана динамика флуктуаций капиллярного кровотока в исходном состоянии и спустя 50 мин после введения аспирина, а также из таблицы, в которой представлены соответствующие статистические характеристики (среднее значение, стандартное отклонение, максимальное и минимальное значения и вариационный размах) исходного и возмущенного временного ряда. Имело место достоверное ( $p < 0,05$ ) возрастание стандартного отклонения, максимального значения и вариационного размаха возмущенного временного ряда, а также достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение минимального значения возмущенного временного ряда по сравнению с исходным рядом. Что касается среднего значения капиллярного кровотока, то отмечена тенденция к возрастанию этой величины, но она была не достоверна. Одновременно со статистическими показателями через 50 мин после воздействия аспирином изменялась и хаотическая динамика временного ряда капиллярного кровотока. Это



**Рис. 2.** Фазовые портреты амплитуд флуктуаций капиллярного кровотока (КК) исходного временного ряда (а) и спустя 50 мин после введения аспирина (б). Ось абсцисс – амплитуда предыдущей точки КК[i] ряда, ось ординат – амплитуда последующей точки КК[i+1] ряда.

можно видеть из рис. 2, на котором показаны фазовые портреты аттракторов исходного (а) и возмущенного (б) рядов. Как исходный, так и возмущенный ряды имеют овалообразную форму аттрактора, вытянутую вдоль диагонали фазовой плоскости, без особых точек и «хвостов», характерных для переходных процессов. Однако, как можно видеть из этого рисунка, размеры фазовой плоскости, занимаемые воз-



**Рис. 3.** Зависимости параметра (R/S) от времени наблюдения, построенные в двойном логарифмическом масштабе, для исходного (а) и возмущенного (б) временного ряда капиллярного кровотока спустя 50 мин после введения аспирина.

мущенным аттрактором, значительно превосходят соответствующие размеры исходного аттрактора, что связано с возрастанием вариационного размаха возмущенного ряда. Следующим этапом исследований явилось изучение персистентности обоих временных рядов. На рис. 3 показаны зависимости отношения раз-

Статистические характеристики временных рядов ( $N = 100$ ) капиллярного кровотока КК[i] правой почки крысы до (исходный ряд) и спустя 50 мин после введения аспирина (возмущенный ряд)

	Исходный ряд ( $M \pm m$ )	Возмущенный ряд ( $M \pm m$ )
Среднее значение КК[i], усл. ед.	$23,49 \pm 0,13$	$23,92 \pm 0,16$
Станд. отклонение КК[i], усл. ед.	$0,89 \pm 0,33$	$2,91 \pm 0,31^*$
max(КК[i]), усл. ед.	$24,60 \pm 0,10$	$30,63 \pm 0,93^*$
min(КК[i]), усл. ед.	$22,37 \pm 0,09$	$19,83 \pm 0,47^*$
Вариационный размах, усл. ед.	$2,23 \pm 0,15$	$10,80 \pm 1,40^*$

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с исходным рядом.

маха накопленного отклонения от среднего значения соответствующего временного ряда к среднеквадратичному отклонению ( $R/S$ ) от номера точки ряда ( $N$ ), построенные в двойном логарифмическом масштабе, для исходного (а) и возмущенного (б) временных рядов. Результаты линейной аппроксимации для исходного ряда капиллярного ряда показали, что

$$Y = 0,809X - 0,274, \quad (1)$$

где  $Y = \log(R/S)$ ,  $X = \log(N)$ . Величина индекса Херста ( $H$ ), определяемая угловым коэффициентом этой зависимости, для исходного временного ряда капиллярного кровотока оказалась равной 0,809. В то же время результаты линейной аппроксимации функции  $Y(X)$  для возмущенного введением аспирина временного ряда капиллярного кровотока показали, что

$$Y = 0,630X - 0,017, \quad (2)$$

т. е. величина индекса Херста для возмущенного временного ряда капиллярного кровотока равна 0,630. Интерпретация полученных данных может быть выполнена исходя из классификационных свойств этого показателя, представленных на рис. 4 [9]. Здесь прямыми линиями изображены границы особых областей фрактальной плоскости, образованной координатами:  $Y = \log(R/S)$ ,  $X = \log(N)$ . Процессы, фрактальные линии которых расположены в области  $0 < H < 0,5$  – антиперсистентные, для них характерна знакопеременная тенденция в сочетании с относительно высоким уровнем зашумленности. Процессы, фрактальные линии которых расположены в области  $0,5 < H < 1$ , – персистентные, для них характерно сохранение наблюдаемой тенденции в сочетании с относительно низким уровнем зашумленности. Такие процессы сохраняют имеющуюся тенденцию, т.е. возрастание в прошлом более вероятно приводит к возрастанию в дальнейшем, и наоборот. При  $H = 0,5$  имеют место процессы, в которых тренд отсутствует. Результаты настоящего исследования показали, что временные ряды, описывающие флуктуации почечного кровотока у крыс, персистентные, их фрактальные линии располагаются в области  $0,5 < H < 1$ . Это относится как к исходным, так и к возмущенным введением аспирина временным рядам капиллярного кровотока. Дальнейший статистический анализ, выполненный для всех 10 экспериментальных животных, показал, что среднее значение индекса Херста для исходных рядов было равно  $0,817 \pm 0,041$ , в то время как для возмущенных  $0,677 \pm 0,057$ . Тенденция к снижению этого показателя под влиянием

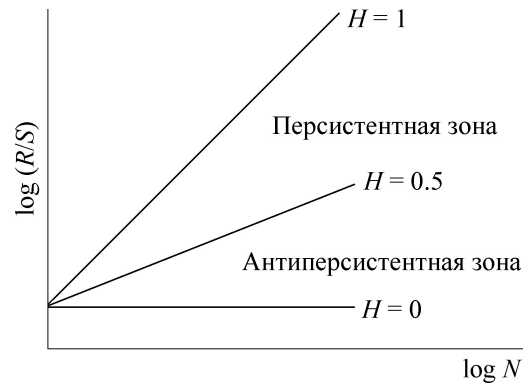


Рис. 4. Границы фрактальных линий персистентных и антиперсистентных процессов.

введения аспирина была недостоверна, величина индекса Херста для возмущенных рядов оставалась в зоне персистентности. Таким образом, как исходные, так и возмущенные введением аспирина временные ряды, описывающие флуктуации почечного кровотока у крыс, являются проявлениями динамического хаоса с относительно низким уровнем зашумленности и высоким уровнем персистентности. Это согласуется с результатами клинических [6], теоретических и экспериментальных исследований других авторов. Так, в работе [10] на моделях сосудистых сетей различной топологии авторы теоретически доказали, что процессы микроциркуляции в этих сетях являются проявлениями динамического хаоса. Результаты теоретических исследований этих авторов подтверждены экспериментально. К аналогичному выводу пришли и авторы работы [11], в которой также были исследованы процессы микроциркуляции на математической модели сосудистых сетей и доказано существование в этих сетях различного типа осцилляторных паттернов: периодических, квазипериодических и хаотических флуктуаций. В этих моделях динамический хаос проявлялся в высокой чувствительности расчетных процессов микроциркуляции по отношению к малым отклонениям начальных условий. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют об эффективности использования методов теории детерминированного хаоса для изучения физиологических и биофизических механизмов, лежащих в основе формирования флуктуаций кровотока в микроциркуляторной сосудистой сети различных органов млекопитающих.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Г. Малинецкий, А. Б. Потапов и А. В. Подлазов, *Нелинейная динамика. Подходы, результаты, надежды* (Либроком, М., 2011).

2. Э. Петерс, *Фрактальный анализ финансовых рынков* (Интернет-Трейдинг, М., 2004).
3. R. A. Hoshi, C. M. Pastre, L. C. Vanderlei, and M. F. Godoy, *Auton. Neurosci.* **177** (2), 271 (2013).
4. J. J. Żebrowski, I. Kowalik, E. Orłowska-Baranowska, et al., *Physiol. Meas.*, **36** (1), 163 (2015).
5. Л. В. Мезенцева и С. С. Перцов, *Биофизика* **60** (5), 995 (2015).
6. F. Liao, D. W. Garrison, and Y. K. Jan, *Microvasc. Res.* **80** (1), 44 (2010).
7. Л. А. Михайличенко и И. А. Тихомирова, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **151** (1), 21 (2011).
8. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови*, под ред. А. И. Крупаткина и В. В. Сидорова (Медицина, М., 2005)
9. Ю. Н. Кликушин, *Журн. радиоэлектроники*, № 4, 6 (2000).
10. J. V. Geddes, R. T. Carr, F. Wu, et al., *Chaos* **20** (4), 045123 (2010).
11. M. Ursino, S. Cavalcanti, S. Bertuglia, and A. Colantuoni, *Microvasc. Res.* **51** (2), 229 (1996).

## Studying the Persistence of Blood Flow Oscillations in Rat Kidneys

L.V. Mezentseva\*, S.S. Pertsov\*, and V.K. Hugaeva\*\*

\*Anokhin Institute of Normal Physiology, ul. Baltiyskaya 8, Moscow, 125315 Russia

\*\*Institute of General Pathology and Pathophysiology, ul. Baltiyskaya, 8, Moscow, 125315 Russia

This work was designed to study the nonlinear dynamics of fluctuations in renal blood flow of rats under basal conditions and in the perturbed state. An intramuscular injection of aspirin in 0.9% physiological saline (0.5 mg per 100 g body weight) served as a perturbation factor. Capillary blood flow in the right kidney of a rat was measured by the method of laser Doppler flowmetry. The persistence of these time series was estimated by the Hurst method. Our study revealed the persistence of time series under basal conditions (Hurst index  $H = 0,817 \pm 0,041$ ). Statistical parameters of the perturbed series were shown to differ significantly from those observed in the initial state. However, the perturbed series remained persistent. The Hurst index for these series was  $H = 0,677 \pm 0,057$ . A decrease in this index was insignificant (as compared to that for the baseline index).

*Key words: nonlinear dynamics of blood flow oscillations, persistence, microcirculation*