

УДК 519.6:577.359

**МУЛЬТИФРАКТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ЭФФЕКТА БЛОКАДЫ СИНТЕЗА
ОКСИДА АЗОТА НА ДИНАМИКУ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ КРЫС****Павлов А.Н., Семьячкина-Глушковская О.В., Павлова О.Н.,
Бибикова О.А., Синдеев С.С.***ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»,
Саратов, e-mail: pavlov_lesha@mail.ru*

В данной работе исследовалось влияние блокады активности NO-синтазы – NG-nitro-L-arginine-methyl-ester (L-NAME, 10 мг/кг) на динамику кровяного давления у самок и самцов белых крыс. На основе метода мультифрактального анализа показано, что блокада синтеза NO сопровождается уменьшением сложности динамики кровяного давления у крыс обоего пола. Соответствующий эффект более выражен у самок по сравнению с самцами, что связано с более выраженной у них чувствительностью к дефициту NO и более высокой кардиоваскулярной устойчивостью к развитию артериальной гипертонии. Мультифрактальный анализ на основе вейвлет-преобразования может быть эффективным инструментом для классификации состояния сердечно-сосудистой системы по сильно нестационарным экспериментальным данным. Этот инструмент, в частности, может быть полезен в качестве индикатора отклика организма на изменение уровня NO в крови.

Ключевые слова: кровяное давление, оксид азота, мультифрактальный анализ**MULTIFRACTAL CHARACTERIZATION OF BLOCKADE OF NO-SYNTHESIS
ON DYNAMICS OF BLOOD PRESSURE IN RATS****Pavlov A.N., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Pavlova O.N., Bibikova O.A., Sindeev S.S.**
Saratov State University, Saratov, e-mail: pavlov_lesha@mail.ru

Here we studied the influences of blockade of NO-synthase activity – NG-nitro-L-arginine-methyl-ester (L-NAME, 10 mg/kg) on the blood pressure dynamics in male and female album rats. Based on multifractal analysis, we show that the blockade of NO-synthesis is accompanied by a reduction of complexity in blood pressure dynamics for rats of both sexes. The given phenomenon is more expressed in females due to their greater sensitivity to NO deficiency and higher cardiovascular resistance to hypertension development compared with males. The multifractal analysis based on the wavelet-transformation can be a useful new method for classification of condition of cardiovascular system with assessment of strongly time-dependent experimental data, in particular, for the evaluation of changes of NO levels in blood.

Keywords: blood pressure, nitric oxide, multifractal analysis

Оксид азота (NO) играет важную роль в регуляции центральной и периферической циркуляции кровотока, контролирует расширение и расслабление гладких мышц стенок сосудов, оказывает стресс-лимитирующие эффекты, обеспечивает баланс вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему (ССС) [7, 9]. Недостаток NO приводит к развитию артериальной гипертонии [1, 2]. За последние годы было установлен широкий спектр биологического действия, которое оказывает молекула NO. Так, за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы в 1998 году была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

По этой причине важное прогностическое и диагностическое значение могут иметь исследования, направленные на разработку эффективных диагностических маркеров состояния сердечно-сосудистой системы при разных физиологических состояниях организма в условиях изменения активности NO-синтазы.

Целью данной работы является исследование эффектов активности NO-синтазы

на динамику кровяного давления у самок и самцов крыс на основе метода мультифрактального анализа, являющегося одним из наиболее эффективных математических инструментариев для статистического анализа сигналов сложной структуры [6]. В соответствии с результатами и выводами работ [3, 5], этот метод позволяет решать задачи ранней диагностики функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы по сравнительно коротким сигналам и по своим потенциальным возможностям превосходит многие стандартные подходы. Применение вейвлет-преобразования в качестве составной части данного инструмента исследования позволяет игнорировать проблему нестационарности физиологических сигналов, регистрируемых во время переходных процессов [4].

Материалы и методы исследования

Эксперименты были выполнены на 23 белых крысах разного пола массой 250–300 г. Для прямого измерения кровяного давления (КД) животным были имплантированы внутрисосудистые катетеры под нембуталовым наркозом (45 мг/кг). Непрерывная регистрация частоты сердечных сокращений

(ЧСС) и КД осуществлялась с помощью совместимого с компьютером многоканального измерительно-вычислительного комплекса PowerLab/400 ML401 и программного обеспечения Chart 4 (ADInstruments Ltd., Австралия). Блокада активности NO-синтазы осуществлялась путем введения *N^G-nitro-L-arginine-methyl-ester* (L-NAME, 10 мг/кг, Sigma Chemical Co, iv). Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с использованием пакета программ Matlab 7.1.

Более детальный анализ сигналов КД проводился с помощью метода мультифрактального анализа, основанного на вейвлет-преобразовании [6], который осуществляет количественное описание структуры физиологического процесса в терминах спектра сингулярностей. Расчет данного спектра осуществляется в два этапа. Вначале проводится вейвлет-преобразование анализируемого сигнала $x(t)$

$$W(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt, \quad (1)$$

где вейвлет-функция ψ подвергается масштабным преобразованиям и переносам, которые задаются параметрами a и b . В качестве $x(t)$ рассматривается последовательность извлеченных в ходе предварительной обработки временных интервалов, определяющих текущие значения периода колебаний КД. При наличии особенностей (сингулярностей) сигнала $x(t)$ в момент времени $t = b^*$ для коэффициентов вейвлет-преобразования $W(a, b^*)$ характерно наличие экспоненциального поведения следующего вида

$$W(a, b^*) \sim a^h, \quad (2)$$

где величина h (показатель Гельдера) описывает локальную нерегулярность сигнала и характеризует его корреляционные свойства. Обычно дополнительно рассматривается зависимость $h(q)$, где индекс q характеризует масштаб наблюдения – мелкомасштабная структура (отрицательные q) или крупномасштабная (положительные q). Более детальное описание метода приводится в статьях [3, 6].

Достоинством метода мультифрактального анализа является то, что его эффективность не зависит от свойства стационарности регистрируемых физиологических процессов. В частности, в работе П. Иванова с соавторами, опубликованной в журнале «Nature» [5], было показано, что физиологические процессы в динамике сердечно-сосудистой системы относятся к классу мультифрактальных процессов, и на основе расчета спектра сингулярностей $D(h)$ можно диагностировать ранние этапы трансформации нормальных физиологических процессов в патологические. Аналогичный вывод при исследовании стресс-индуцированных реакций организма был сделан в наших исследованиях, проводившихся на крысах [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что блокада активности NO-синтазы при введении L-NAME приводила к уменьшению ЧСС, и эти изменения зависели от пола животного. Самки крыс демонстрировали более выраженные изменения в динамике ЧСС: увеличение среднего КД на 25%, по сравнению с 17% у самцов ($p < 0,05$),

уменьшение ЧСС на 18% по сравнению с 10% у самцов ($p < 0,05$). При этом не наблюдалось значимых статистических отличий между самками и самцами по базовым уровням среднего КД и ЧСС.

Было обнаружено, что как самки, так и самцы крыс демонстрировали сходные реакции при блокаде активности NO-синтазы, характеризующиеся с помощью количественных критериев мультифрактального анализа (ширины спектра сингулярностей Δh и количественной меры корреляционных свойств $h(0)$, т.е. значением показателя Гельдера, соответствующим максимуму спектра $D(h)$). Для базового уровня были получены следующие значения Δh : $0,37 \pm 0,11$ (самцы) и $0,35 \pm 0,10$ (самки). Таким образом, сигналы КД характеризуются мультифрактальной структурой ($\Delta h > 0$), и при этом отсутствуют статистические различия в зависимости от пола животного. Положение максимума спектра сингулярностей $h(0)$ для самцов ($1,22 \pm 0,23$) и самок ($1,14 \pm 0,18$) также свидетельствуют о недостоверных статистических различиях корреляционных свойств.

После введения L-NAME наблюдается уменьшение обоих количественных критериев Δh и $h(0)$, что позволяет сделать вывод об уменьшении сложности динамики КД. Так, уменьшение Δh свидетельствует о более выраженной однородности сигнала (предел $\Delta h = 0$ соответствует моноскейлинговой структуре физиологического процесса), изменение $h(0)$ можно интерпретировать как изменение «гладкости» анализируемого процесса. В результате проведенных расчетов были получены следующие значения рассматриваемых количественных критериев: $\Delta h = 0,31 \pm 0,10$ (самцы) и $\Delta h = 0,24 \pm 0,11$ (самки); $h(0) = 1,13 \pm 0,21$ (самцы) и $h(0) = 0,88 \pm 0,23$ (самки). Таким образом, для самцов наблюдалось уменьшение Δh в среднем на 16% и снижение $h(0)$ на 7%, для самок соответствующее уменьшение характеристик составило 31% (для Δh) и 24% (для $h(0)$), то есть самки демонстрируют более чем в 2 раза выраженные реакции по критерию степени мультифрактальности и более чем в 3 раза – по корреляционным характеристикам. Данные результаты согласуются с выводами статьи [8], где аналогичный эффект исследовался другим методом, основанным на описании сложности мгновенных частот ритмических процессов в сигналах КД в низко- и высокочастотных областях.

Заключение

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что блокада синтеза NO

приводит к уменьшению сложности динамики КД у крыс, и данный эффект является более выраженным у самок, чем у самцов. Существование отличий в реакциях в зависимости от пола животного ассоциируется с более высокой кардиоваскулярной устойчивостью к развитию артериальной гипертонии у самок по сравнению с самцами.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что мультифрактальный анализ на основе вейвлет-преобразования представляет собой эффективный инструмент обработки физиологических сигналов, который может быть успешно применен для классификации состояний сердечно-сосудистой системы по сильно нестационарным экспериментальным данным. Этот инструмент, в частности, может быть полезен в качестве индикатора отклика организма на изменение уровня NO в крови.

Работа была поддержана Министерством образования и науки в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (соглашение № 14.В37.21.0216).

Список литературы

1. Анищенко Т.Г., Глушковская-Семьякина О.В., Бердникова В.А., Синдякова В.А. Половые особенности кардиоваскулярной стресс-реактивности у здоровых и гипертензивных крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т.143. – № 2. – С. 136–140.
2. Половые различия в содержании оксида азота у здоровых и гипертензивных крыс в условиях покоя и стресса / О.В. Глушковская-Семьякина, Т.Г. Анищенко, Т.А. Синдякова, О.В. Лексина, В.А. Бердникова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т.142. – № 1. – С. 13–17.
3. Павлов А.Н., Анищенко В.С. Мультифрактальный анализ сложных сигналов // Успехи физических наук. – 2007. – Т. 177, Вып. 8. – С. 859–876.
4. Addison P.S. The illustrated wavelet transform handbook: applications in science, engineering, medicine and finance. – Philadelphia: IOP Publishing, 2002.
5. Ivanov P.Ch., Nunes Amaral L.A., Goldberger A.L., Havlin S., Rosenblum M.G., Struzik Z.R., Stanley H.E. Multifractality in human heartbeat dynamics // Nature. – 1999. – Vol. 399. – P. 461–465.
6. Muzy J.F., Bacry E., Arneodo A. The multifractal formalism revisited with wavelets // Int. J. Bifurcation Chaos. – 1994. – Vol. 4. – P. 245–302.
7. Orshal J., Khalil R. Gender, sex hormones, and vascular tone // Am. J. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. R233–R249.
8. Pavlov A.N., Anisimov A.A., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Matasova E.G., Kurths J. Analysis of blood pressure dynamics in male and female rats using the continuous wavelet-transform // Physiological Measurement. – 2009. – Vol. 30. – P. 707–717.
9. Toda N., Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels // Pharmacol. Rev. – 2003. – Vol. 55. – P. 271–324.

References

1. Anishchenko T.G., Glushkovskaya-Semyachkina O.V., Berdnikova V.A., Sindyakova T.A. Sex-related differences in cardiovascular stress reactivity in healthy and hypertensive rats // Bulletin of experimental biology and medicine. 2007. Vol.143. pp.178–181.
2. Glushkovskaya-Semyachkina O.V., Anishchenko T.G., Sindyakova T.A., Leksina O.V., Berdnikova V.A. Sex-related differences in nitric oxide content in healthy and hypertensive rats at rest and under stress conditions // Bulletin of experimental biology and medicine. 2006. Vol. 142. pp. 9–11.
3. Pavlov A.N., Anishchenko V.S. Multifractal analysis of complex signals // Physics-Uspeski. 2007. Vol. 50. pp. 819–834.
4. Addison P.S. The illustrated wavelet transform handbook: applications in science, engineering, medicine and finance. – Philadelphia: IOP Publishing, 2002.
5. Ivanov P.Ch., Nunes Amaral L.A., Goldberger A.L., Havlin S., Rosenblum M.G., Struzik Z.R., Stanley H.E. Multifractality in human heartbeat dynamics // Nature. 1999. Vol. 399. pp. 461–465.
6. Muzy J.F., Bacry E., Arneodo A. The multifractal formalism revisited with wavelets // Int. J. Bifurcation Chaos. 1994. Vol. 4. pp. 245–302.
7. Orshal J., Khalil R. Gender, sex hormones, and vascular tone // Am. J. Physiol. 2004. Vol. 286. pp. R233–R249.
8. Pavlov A.N., Anisimov A.A., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Matasova E.G., Kurths J. Analysis of blood pressure dynamics in male and female rats using the continuous wavelet-transform // Physiological Measurement. 2009. Vol. 30. pp. 707–717.
9. Toda N., Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels // Pharmacol. Rev. 2003. Vol. 55. pp. 271–324.

Рецензенты:

Киричук В.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии им. И.А. Чуевского ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского Росздрава», г. Саратов;
Капралов С.В., д.м.н., доцент кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского Росздрава», г. Саратов.
Работа поступила в редакцию 26.10.2012.