



УДК 612.14

## АНАЛИЗ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ДИНАМИКЕ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ БЕЛЫХ КРЫС НА ОСНОВЕ КОНЦЕПЦИИ МУЛЬТИФРАКТАЛОВ

А. Н. Павлов\*, О. В. Семьякина-Глушковская, С. В. Капралов\*,  
В. А. Бердникова, Я. В. Кузнецова, А. С. Кузнецова

Саратовский государственный университет

\* Саратовский государственный медицинский университет

E-mail: pavlov\_lesha@mail.ru



Показано, что динамика кардиоваскулярных ответов по показаниям пульса и артериального давления в условиях стресса более благоприятна у женских особей по сравнению с мужскими. Несмотря на более высокий уровень тахикардии при стрессе, увеличение артериального давления у самок было менее значительным, а скорость нормализации гемодинамических параметров выше, чем у самцов. Наряду с физиологическими показателями применение мультифрактального анализа позволило выявить как индивидуальные, так и половые различия в реакциях сердечно-сосудистой системы на стресс. Продемонстрировано, что степень мультифрактальности может быть использована в качестве дополнительного диагностического и прогностического критерия функциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе.

**Ключевые слова:** стресс, кардиоваскулярная стресс-реактивность, мультифрактальный анализ.

**Analysis of Stress-Induced Changes in the Dynamics of Blood Pressure in White Rats on the Basis of Multifractal Concept**

A. N. Pavlov, O. V. Semyachkina-Glushkovskaya, S. V. Kapralov,  
V. A. Berdnikova, Ya. V. Kuznecova, A. S. Kuznecova

We revealed that females compared with males demonstrated more favorable pattern of cardiovascular responses to stress. Actually, in females the chronotropic effects of stress were more pronounced, while the pressor effects were weakened compared with males. Hemodynamic parameters in females returned to normal more rapidly than in males. In addition to physiological characteristics, applications of multifractal analysis allowed us to reveal both, individual and gender distinctions in the stress-induced reactions of the cardiovascular system. It is demonstrated that the multifractality degree can serve as an additional diagnostic and prognostic measure of functional distortions in the cardiovascular dynamics.

**Key words:** stress, cardiovascular stress-reactivity, multifractal analysis.

Резкий рост числа сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах обусловлен чрезмерными психоэмоциональными нагрузками за счет негативных социальных факторов, сопутствующих урбанизации. Сердечно-сосудистая патология стрессорного генеза стала основной причиной смертности, причем, как свидетельствуют данные медицинской статистики, мужчины по сравнению с женщинами чаще страдают ишемической

болезнью сердца, гипертонией, инфарктом миокарда и др. [1]. Вследствие этого в цивилизованных странах отмечается увеличение разницы в продолжительности жизни мужчин и женщин, что составляет важную социальную и медицинскую проблему. Решение этой проблемы предполагает исследование с учетом полового фактора различных уровней организации кардиоваскулярных стрессорных реакций. Результаты наших предыдущих экспериментов, проведенных как на нормотензивных, так и на гипертензивных крысах, позволяют предположить [2–4], что повышенная устойчивость женского организма к повреждениям стрессорного генеза в значительной мере обеспечивается за счет более благоприятной стрессорной динамики артериального давления (АД) и пульса.

В настоящий момент стало совершенно очевидно, что для изучения «тонких» изменений в сердечно-сосудистой деятельности во время переходных процессов от нормы к стрессу и обратного восстановления исходного физиологического состояния недостаточно использования традиционных подходов. Для решения данного вопроса в настоящем исследовании использовался метод мультифрактального анализа, базирующийся на вейвлет-преобразовании [5]. Согласно результатам целого ряда научных работ [6–8], 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 нестациона-



нарности физиологических сигналов, регистрируемых во время переходных процессов [9, 10].

Целью данного исследования явилось изучение состояния сердечно-сосудистой системы в период стресса и после его отмены у самок и самцов крыс на основе применения традиционных физиологических подходов и количественного описания стресс-индуцированных изменений в динамике артериального давления с помощью мультифрактального анализа.

#### Материалы и методы

Эксперименты были выполнены на 23-х 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 артериального давления (АД) осуществлялась с помощью совместимого с компьютером многоканального измерительно-вычислительного комплекса PowerLab/400 ML401 и программного обеспечения Chart 4 (ADInstruments Ltd., Австралия). Кровяное давление записывалось у свободно двигающихся крыс в течение: 1) 30 мин в состоянии покоя, 2) 60 мин в состоянии стресса, 3) 60 мин после стресса (процесс восстановления). В качестве стрессорного воздействия использовалась модель иммобилизационного стресса.

Применяемый в данной работе мультифрактальный анализ, базирующийся на вейвлет-преобразовании [5], предусматривает процедуру количественного описания структуры физиологического процесса в терминах спектра сингулярностей  $D(h)$ . 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 функция  $\psi$  называется вейвлетом, который подвергается масштабным преобразованиям и переносам. Параметры  $a$  и  $b$  характеризуют соответственно временной масштаб и локализацию, а звездочка обозначает

комплексное сопряжение. В нашем случае в качестве  $x(t)$  рассматривается последовательность извлеченных в ходе предварительной обработки временных интервалов, определяющих текущие значения периода колебаний КД.

При наличии каких-либо особенностей (сингулярностей) сигнала  $x(t)$  в момент времени  $t = b^*$  для коэффициентов вейвлет-преобразования  $W(a, b^*)$  будет 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 статье [11].

Применение традиционных физиологических подходов позволило установить, что стресс индуцировал значительную тахикардию у животных обоего пола. При этом повышенные значения ЧСС регистрировались с первой минуты и до конца стрессорного воздействия (рис. 1). Отметим, что самки демонстрировали более выраженную тахикардию по сравнению с самцами. Так, в первые 15 мин стресса у самок уровни ЧСС составляли  $132 \pm 3\%$  –  $127 \pm 2\%$  ( $p < 0.05$ ), а у самцов  $125 \pm 3\%$  –  $121 \pm 2\%$  ( $p < 0.05$ ). При этом базальные уровни ЧСС у самок были ниже, чем у самцов ( $349 \pm 4$  против  $371 \pm 4$  уд/мин,  $p < 0.05$ ). Однако, несмотря на более высокое стрессорное увеличение ЧСС у самок по сравнению с самцами, восстановление этого параметра у крыс женского пола происходило быстрее, чем у мужского (см. рис. 1).

Наряду с тахикардией, стресс вызывал гипертензию крыс обоего пола (рис. 2). Однако по сравнению с ЧСС изменения АД были не столь выраженными и продолжительными. При этом несмотря на более значительную у самок тахикардию как амплитуда, так и продолжительность гипертензивных реакций у женских особей были менее выра-

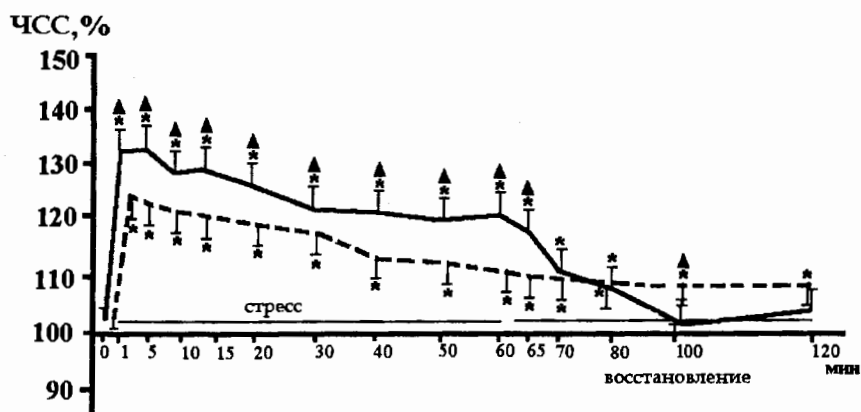


Рис. 1. Изменения частоты сердечных сокращений у самок и самцов крыс в условиях стресса и после его отмены: сплошная линия – самки; пунктир – самцы, \* –  $p < 0.05$  относительно исходного уровня;  $\Delta$  –  $p < 0.05$  относительно самцов

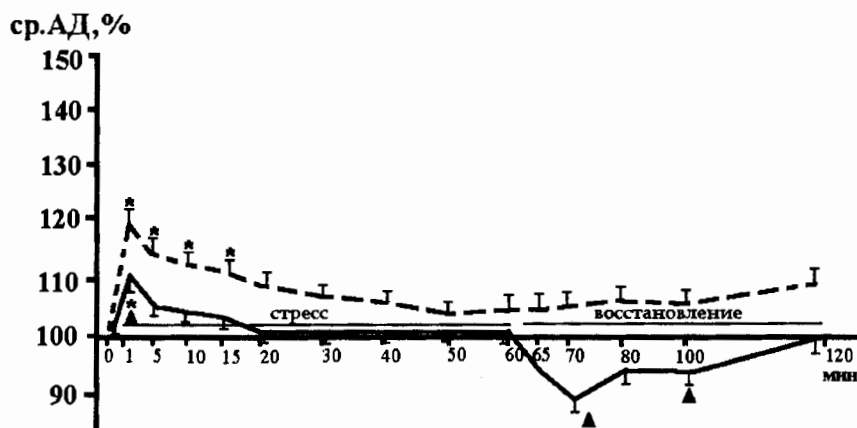


Рис. 2. Изменения среднего артериального давления у самок и самцов крыс в условиях стресса и после его отмены: сплошная линия – самки; пунктир – самцы, \* –  $p < 0.05$  относительно исходного уровня;  $\Delta$  –  $p < 0.05$  относительно самцов

жены, чем у мужских. Так, у самок достоверно повышенные значения АД наблюдались лишь на 1 мин стресса, в то время как у самцов – в течение первых 15 мин стрессорного воздействия. На остальном протяжении стресса не отмечалось каких-либо значительных гипертензивных реакций ни у самок, ни у самцов. После отмены стресса у самок, но не у самцов наблюдались незначительные гипотензивные реакции, что можно рассматривать как развитие компенсаторных реакций на повышение ср.АД при стрессе. К концу восстановительного периода у самок наблюдалась нормализация ср.АД, в то время как у самцов отмечалась тенденция к сохранению повышенных значений ср.АД.

Применение метода мультифрактального анализа позволило диагностировать суще-

ственные половые различия сердечно-сосудистых реакций на стресс у крыс. Самцы демонстрировали значительно более сильные изменения спектра сингулярностей при стрессе относительно состояния покоя. На рис. 3 изображены наиболее показательные реакции на стресс для двух крыс (самец и самка). Как видно из рис. 3, а, численные значения показателей Гельдера сигнала КД самца уменьшаются при стрессе, свидетельствуя о том, что анализируемый сигнал смещается по своим статистическим свойствам от винеровского процесса (имеющего статистику нормального броуновского движения, характеризующегося показателем Гельдера ( $h = 1.5$ ) к случаю  $1/f$ -шума ( $h = 1$ ), очень часто наблюдаемого в динамике многих физиологических процессов, включая последовательно-



сти кардиоинтервалов ЭКГ [12], и далее к совершенно некоррелированному процессу (белому шуму,  $h = 0.5$ ). Изменение корреляционных свойств может быть описано разницей в значениях  $h$  при  $q = 0$ , соответствующих максимумам спектров  $D(h)$ . Дополнительно вводилась мера мультифрактальности  $\Delta h$ , определяющая ширину функции  $D(h)$ . Следует отметить, что у самцов при стрессе наблюдалось уменьшение величины  $\Delta h$ , то есть сужение спектра сингулярностей  $D(h)$  (см. рис. 3, а). Уменьшение рассматриваемой меры мультифрактальности свидетельствует о том, что динамика КД у самцов при стрессе упрощалась – данный процесс становится более однородным. В отличие от самцов, самки не демонстрировали ни заметных изменений значений  $h$ , ни уменьшения степени мультифрактальности  $\Delta h$  (рис. 3, б), что позволяет судить о существенно более благоприятных изменениях в сердечно-сосудистой системе при стрессе.

Чтобы сделать выводы о типичности реакций, приведенных на рис. 3, рассмотрим результаты статистического анализа по всей серии экспериментов. С этой целью мы провели количественную оценку двух возможных изменений структуры сигналов – изменения корреляционных свойств сигналов КД и уменьшения степени мультифрактальности (уменьшения сложности данных процессов). При этом было обнаружено, что для сигналов КД самцов численные значения показателей Гельдера уменьшаются при стрессе относительно состояния покоя (такой эффект наблюдался у 10 крыс из 12). Более того, 8 крыс демонстрировали значительные различия между положениями спектров сингулярностей. Только для одной крысы из 12-ти наблюдался незначительный рост значений  $h$  при стрессе, что является нетипичной реакцией как для самцов, так и для самок (рис. 4).

У 7 самцов из 12-ти наблюдалось существенное (более 30%) уменьшение степени мультифрактальности  $\Delta h$ , в остальных случаях ширина спектра  $D(h)$  не претерпевала существенного изменения. Причем в трех случаях ширина спектра сингулярностей уменьшалась почти до нулевого значения, что соответствует потере мультифрактальности

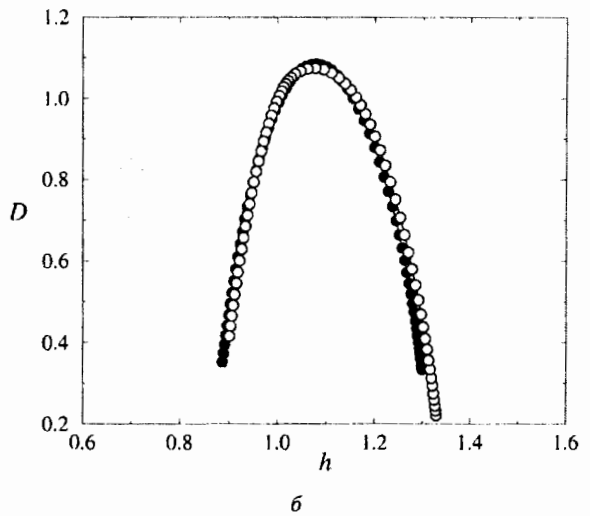
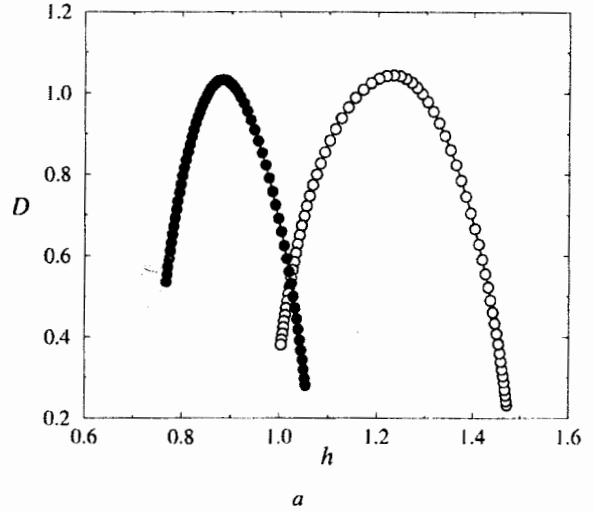


Рис. 3. Изменения спектра сингулярностей при стрессе для самца (а) и самки (б): белые кружки – базовый уровень, черные кружки – динамика при стрессе

сти (максимальное упрощение режима динамики). Реакция на стресс для самок была менее выраженная с точки зрения обеих рассматриваемых количественных характеристик (см. рис. 4). В частности, лишь для двух крыс из 11-ти при стрессе наблюдался рост значений  $h$ , но ни в одном эксперименте изменения спектра сингулярностей не были существенными. Результаты статистического анализа суммируются в таблице. Отметим, что в подавляющем большинстве случаев с точки зрения количественных характеристик структуры сигналов КД реакция на стресс состояла в уменьшении степени мультифрактальности  $\Delta h$  (уменьшении сложности динамики). Мы считаем, что данная мера может

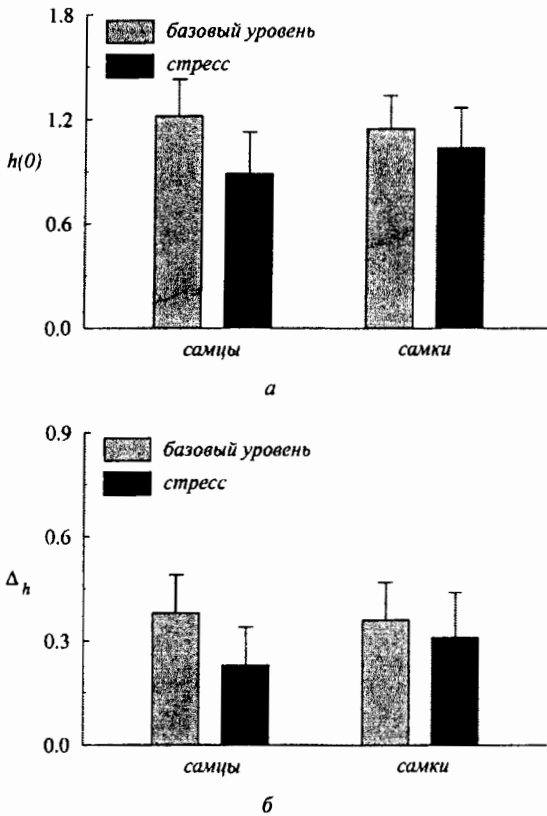


Рис. 4. Результаты статистического анализа, отражающие изменения корреляционных свойств (а) и степени мультифрактальности (сложности сигналов) (б) при стрессе по сравнению с базовым уровнем

**Статистический анализ стресс-индуцированных изменений динамики кровяного давления**

Показатель	Базовый уровень	Стресс
<i>Самцы</i>		
$h(0)$	$1.23 \pm 0.21$	$0.89 \pm 0.24$
$\Delta h$	$0.38 \pm 0.12$	$0.23 \pm 0.10$
<i>Самки</i>		
$h(0)$	$1.15 \pm 0.19$	$1.04 \pm 0.23$
$\Delta h$	$0.36 \pm 0.11$	$0.31 \pm 0.12$

Примечание.  $h(0)$  – показатель Гельдера, отражающий корреляционные свойства сигнала кровяного давления;  $\Delta h$  – ширина спектра сингулярностей, отражающая степень сложности сигнала кровяного давления

служить индикатором силы отклика организма на стресс. Ее уменьшение следует рассматривать как неблагоприятный фактор для сердечно-сосудистой системы.

Результаты настоящих исследований показали, что динамика кардиоваскулярных ответов на стресс имела половые особенности, которые проявлялись в преимущественном преобладании у самок миокардиальной, а у самцов сосудистой стресс-реактивности

сердечно-сосудистой системы. В условиях стресса женские особи по сравнению с мужскими, несмотря на более существенное увеличение ЧСС, демонстрировали менее значительное увеличение АД и более высокую скорость релаксации этих показателей. Отметим, что аналогичные результаты были получены как в наших предыдущих исследованиях на людях [13], так и в работах других авторов, проведенных на животных [14]. Ряд исследователей считает, что в основе развития заболеваний системы кровообращения зачастую может лежать высокая сосудистая реактивность ССС на стрессы [15, 16]. По мнению ряда авторов, особенности «женского» типа динамики АД, заключающиеся в менее значительном увеличении АД при стрессе на фоне существенного учащения сердечных сокращений, снижают у них риск сердечно-сосудистых заболеваний, индуцируемых стрессами [17, 18]. Таким образом, чрезмерные и длительные гипертензивные реакции на стресс, отмеченные в наших исследованиях у мужских особей, можно рассматривать как плохой прогностический признак для развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Применение мультифрактального анализа позволило выявить, что в проведенных экспериментах для 18-ти из 23-х крыс показатели Гельдера уменьшались при стрессе. Это позволяет сделать вывод о том, что стресс приводит к изменению корреляционных свойств: анализируемые данные становятся менее «гладкими» [5]. Отметим, что согласно результатам аналогичных исследований на людях [12], изменения корреляционных свойств соответствуют различным формам патологии. Существенного увеличения степени мультифрактальности при стрессе не было зафиксировано ни у одной крысы, то есть стресс не увеличивает сложность динамики КД. При стрессе у самцов наблюдается достаточно сильное уменьшение показателей Гельдера, которое сопровождается уменьшением мультифрактальности примерно у половины крыс. Самки в основном демонстрируют незначительное уменьшение гельдеровских показателей без изменения степени мультифрактальности. В от-



личие от стандартных физиологических характеристик (например, ЧСС), которые демонстрируют однотипные изменения при стрессе (учащение сердцебиений), метод мультифрактального анализа показывает, что стресс-индуцированные изменения структуры сигналов могут быть принципиально различными. Полученные результаты свидетельствуют о том, что мультифрактальный формализм представляет собой перспективный инструмент для обработки данных, который может быть успешно применен для классификации состояний сердечно-сосудистой системы по сильно нестационарным сигналам. Этот инструмент, в частности, может быть полезен в качестве индикатора силы отклика организма на стресс.

*Работа поддержана Федеральным агентством по образованию в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы.*

#### Список литературы

1. *Stoney C. M., Davis M. C., Matthews K. A.* Sex differences in physiological responses to stress and coronary heart disease: a causal link? // *Psychophysiol.* 1987. Vol. 24. P. 127–131.
2. *Анищенко Т. Г., Глушковская-Семячкина О. В., Бердникова В. А.* Половые особенности кардиоваскулярной стресс-реактивности у здоровых и гипертензивных крыс // *Бюл. экспериментальной биологии и медицины.* 2007. Т. 143, № 2. С. 136–140.
3. *Анищенко Т. Г., Семячкина-Глушковская О. В., Бердникова В. А., Рудковская А. Д.* Половые различия в чувствительности сердечно-сосудистой системы к стрессу и к модуляции симпатической активности у нормотензивных и гипертензивных крыс // *Изв. Саратов. ун-та.* 2009. Т. 9. Сер. Химия. Биология. Экология, вып. 1. С. 13–20.
4. *Семячкина-Глушковская О. В., Анищенко Т. Г., Бердникова В. А. и др.* Кардиоваскулярная стресс-реактивность как индикатор развития гипертонии // *Изв. Самар. науч. центра Рос. академии наук.* 2009. Т. 11, № 1 (5). С. 1027–1030.
5. *Muzy J. F., Bacry E., Arneodo A.* The multifractal formalism revisited with wavelets // *Intern. J. Bifurcation Chaos.* 1994. Vol. 4. P. 245–302.
6. *Multifractality in human heartbeat dynamics / P. Ch. Ivanov, L. A. Nunes Amaral, A. L. Goldberger et al.* // *Nature.* 1999. Vol. 399. P. 461–465.
7. *Behavioral-independent features of complex heartbeat dynamics / L. A. Nunes Amaral, P. Ch. Ivanov, N. Aoyagi et al.* // *Phys. Rev. Lett.* 2001. Vol. 86. P. 6026–6030.
8. *Multiscale analysis of blood pressure signals / A. Marrone, A. D. Polosa, G. Polosa et al.* // *Phys. Rev. E.* 1999. Vol. 60. P. 1088–1091.
9. *Mallat S.G.* A wavelet tour of signal processing. N.Y., 1998.
10. *Addison P.S.* The illustrated wavelet transform handbook : applications in science, engineering, medicine and finance. Philadelphia, 2002.
11. *Павлов А. Н., Анищенко В. С.* Мультифрактальный анализ сложных сигналов // *Успехи физических наук.* 2007. Т. 177, вып. 8. С. 859–876.
12. *Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series / C.-K. Peng, S. Havlin, H.E. Havlin et al.* // *Chaos.* 1995. Vol. 5. P. 82–87.
13. *Normalized entropy applied to the analysis of inter-individual and gender-related differences in the cardiovascular effects of stress / T.G. Anishchenko, N.B. Igosheva, O.V. Glushkovskaya-Semyachkina et al.* // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2001. Vol. 85, №3–4. P. 287–299.
14. *Zukowska-Grojec Z., Shen G., Capraro P., Vaz C.* Cardiovascular, neuropeptide Y, and adrenaline responses in stress are sexually differentiated // *Physiol. Behav.* 1991. Vol. 49, №4. P. 771–777.
15. *Dlin R., Hanne N., Silverberg D., Bar-Or O.* Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise // *Amer. Heart J.* 1983. Vol. 106. P. 316–320.
16. *Krantz D.S., Manuck S.B.* Acute psychophysiological reactivity and risk of cardiovascular disease: A review and methodological critique // *Psychol. Bull.* 1984. Vol. 96. P. 435–464.
17. *Van Doornier L.* Sex differences in physiological reactions to real life stress and their relationship to psychological variables // *Psychophysiol.* 1986. Vol. 23. P. 657–662.
18. *Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones / C. Weiner, I. Lizasoain, S. Baylis et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. P. 5212–5216.